Aus der Nuklearmedizinischen Universitätsklinik
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul

REGULATIONSUNTERSUCHUNGEN ZUR BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGES NACH ^{131}J-THERAPIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HEINRICH KÜPPERS
aus Oberhausen

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Nuklearmedizinischen Universitätsklinik
in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul

REGULATIONSUNTERSUCHUNGEN ZUR BEURTEILUNG DES THERAPIEERFOLGES NACH ^{131}J-THERAPIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HEINRICH KÜPPERS
aus Oberhausen

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 14. 7. 1978
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan : Prof. Dr. med. Friedrich Neurath
Referent : Prof. Dr. med. Klaus Joseph
Korreferent : Dr. med. Hans-Henning Pries

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	2
2.	Patienten und Methode	6
2.1.	Patienten	6
2.2.	Methode	7
2.2.1.	T_4- und NTR-Bestimmung	7
2.2.2.	TSH- und T_3-Bestimmung mittels Radio-immunoassay	8
2.2.3.	TRH-Test	9
2.2.4.	^{99m}Tc-Thyroid-Uptake (TcTU)	10
2.2.5.	Suppressionstest	14
2.2.6.	Statistik	16
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Zustand nach ^{131}J-Therapie einer Hyperthyreose bei Struma diffusa oder Struma nodosa	17
3.1.1.	Patienten ohne Suppressionstest	17
3.1.2.	Patienten mit Suppressionstest	19
3.2.	Zustand nach ^{131}J-Therapie einer Hyperthyreose bei autonomem Adenom	30
3.2.1.	Patienten ohne Suppressionstest	30
3.2.2.	Patienten mit Suppressionstest	33
4.	Diskussion	38
4.1.	Discordanz zwischen TRH- und Suppressionstest	38
4.2.	Residualautonomien nach ^{131}J-Therapie wegen Hyperthyreose bei Struma diffusa und Struma nodosa	42
4.3.	Residualautonomien nach ^{131}J-Therapie wegen Hyperthyreose bei autonomem Adenom	48
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung

Die Sekretion der Schilddrüsenhormone wird über den Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse gesteuert. Regelgröße ist der Gehalt des peripheren Blutes an freiem Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4), die in einem Gleichgewichtsverhältnis stehen mit dem an Eiweiß gebundenen T_3 und T_4, das über 99% des Gesamt-T_3 und des Gesamt-T_4 ausmacht. Regulierende Zentren mit Meßeinrichtungen für die zu regulierende Größe sind Hypothalamus und Hypophyse, Stellglied ist die Schilddrüse. An den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens existieren wahrscheinlich Rezeptoren für T_3, T_4 und TRH (Thyreotropin Releasing Hormone). Diese scheinen um die Rezeptorenplätze zu konkurrieren. Bei Absinken der Konzentration an freiem Schilddrüsenhormon im Blut bewirkt das TRH die schnelle Freisetzung und eine langsamer anlaufende Synthese von TSH (Thyroid Stimulating Hormone). TSH erhöht in der Schilddrüse die Jodidclearance und veranlaßt eine vermehrte Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen (39, 42, 48, 60).

Umgekehrt bewirkt eine Erhöhung der Konzentration von freiem Schilddrüsenhormon eine verminderte TSH-Ausschüttung. Wahrscheinlich wird über die Rezeptorenbesetzung die Bildung eines Hemmproteins induziert (39), das die hypophysäre TSH-Ausschüttung inhibiert. Dies führt wiederum zu einer Senkung der Jodidclearance und zu einer Verminderung der Schilddrüsenhormonproduktion und -ausschüttung.

Bei der Hyperthyreose ist dieser Regelkreis abgeschaltet. Trotz unterdrückter TSH-Sekretion besteht eine unkontrollierte Produktion und Ausschüttung von Hormonen durch die Schilddrüse (38).

Um die Intaktheit des Regelkreises zu überprüfen, stehen heute zwei Regulationsteste zur Verfügung, die unterschiedliche Funktionen beurteilen.

Der TRH-Test prüft insbesondere die Intaktheit der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse und stellt einen empfindlichen Indikator für die periphere Versorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen dar. Bei intaktem Hypophysenvorderlappen kommt es nach TRH-Belastung gewöhnlich zu einem meßbaren TSH-Anstieg im Blut. Bei der manifesten Hyperthyreose und bei anderen Zustandsbildern mit exogen oder endogen bedingten, oft kaum meßbaren Hormonerhöhungen bleibt dieser Anstieg auch bei relativ großer TRH-Belastung aus (38, 50, 51).

Der Suppressionstest zeigt, inwieweit die Schilddrüse in der Lage ist, sich als Stellglied in den Regelkreis einzuordnen. Nach exogener Hormongabe und dadurch bedingter Verminderung der TSH-Stimulation kann man normalerweise eine verminderte Jodid- bzw. dementsprechende Pertechnataufnahme in die Schilddrüse messen; bei der Hyperthyreose und bei nicht regelbaren Schilddrüsen bleibt diese Minderung weitgehend aus (negative Supprimierbarkeit) (20, 62).

Die Hyperthyreosen werden unterteilt in

Hyperthyreote Struma diffusa mit und ohne Ophthalmopathie
Hyperthyreote Struma nodosa mit und ohne Ophthalmopathie
Hyperthyreose bei autonomem Adenom (14).

Neben der medikamentösen thyreostatischen und der chirurgischen Therapie steht heute die ^{131}Jod-Therapie zur Verfügung. Ihr Prinzip besteht in einer selektiven Strahlenbehandlung der Schilddrüse. Die strahlenschädigende Wirkung beruht zu 90% auf ß-Strahlung und nur zu 10% auf γ-Strahlung. Die Reichweite der ß-Strahlung beträgt im Gewebe nur durchschnittlich 0,5 mm, so daß das umgebende Gewebe weitestgehend geschützt ist. Man ist der Ansicht, daß durch die Strahlung insbesondere die regenerativen Funktionen der Schilddrüsenzellen geschädigt werden, und somit die Hyperthyreose letztlich über eine Verminderung der produktiven Zellen beseitigt wird (18, 29, 64).
Als Indikation für die Radiojodtherapie gelten alle nicht zu großen hyperthyreoten und thyreostatikaresistenten Strumen und Hyperthyreosen bei autonomem Adenom nach dem 40. Lebensjahr oder Inoperabilität (47).

Den Erfolg einer ^{131}Jod-Therapie beurteilten wir bisher vorwiegend nach Besserung des klinischen Befundes und nach laborchemischen Kriterien wie der Bestimmung von T_3, T_4 und des NTR (Normalized Thyroxin Ratio). In letzter Zeit wurde auch der schnell und einfach durchzuführende TRH-Test hinzugezogen, während auf ein Radiojodzweiphasenstudium als Beurteilungskriterium wegen des zu großen Aufwandes bei zu geringer Aussagekraft so gut wie immer verzichtet wurde.
Zweck dieser Arbeit ist es abzuklären, inwieweit bei Patienten nach einer Radiojodtherapie die Regulierbarkeit der Schilddrüse wieder vorhanden ist, und welche

Aussagekraft den angewandten in vitro-Methoden und den beiden unterschiedlichen Regulationsstudien, TRH-Test und Suppressionstest, zukommt.

2. Patienten und Methode

2.1 Patienten

139 Patienten, die zwischen 1970 und 1975 wegen einer Hyperthyreose oder eines autonomen Adenoms mit Radiojod behandelt worden waren, wurden zu einer Nachuntersuchung einbestellt. 91% waren Frauen, 9% Männer. Das Durchschnittsalter betrug 59,3 ± 9,5 Jahre. Im einzelnen handelte es sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung um

64 Patienten mit hyperthyreoter Struma diffusa

33 Patienten mit hyperthyreoter Struma nodosa

42 Patienten mit Hyperthyreose bei autonomem Adenom.

Die Therapiedosis war individuell nach folgender Formel berechnet worden

$$\text{Dosis (mCi)} = \frac{\text{SD-Gewicht (g) x Strahlendosis (rd)}}{165{,}3 \text{ x max.Speich.\% x HWZ eff (d)}}$$

SD-Gewicht = Schilddrüsengewicht in Gramm
max.Speich. = maximale Schilddrüsenspeicherung in %
HWZ eff = effektive Halbwertzeit des ^{131}J in der Schilddrüse in Tagen

Die Applikation erfolgte überwiegend fraktioniert protrahiert in Einzeldosen von 3 mCi in wöchentlichen Abständen. Als Herddosis wurden bei Hyperthyreosen mit Struma diffusa oder nodosa 6000 rad, bei durch autonome Adenome bedingten Hyperthyreosen 20000 rad angestrebt. Die Radiojodtherapie lag zum Zeitpunkt der Untersuchung wenigstens 6 Monate zurück. Alle in die Untersuchung aufgenommenen Patienten hatten seit wenigstens 3 Monaten keine schilddrüsenspezifischen Medikamente mehr eingenommen, andernfalls wurden sie nach dreimonatiger

Medikamentenkarenz erneut einbestellt. Nach eingehender standardisierter Anamnese und körperlicher Untersuchung wurden folgende laborklinische Parameter bestimmt: T_4, NTR, T_3 und TSH_{basal}. Ferner wurde bei jedem Patienten die ^{99m}Tc-Pertechnetat-Aufnahme in die Schilddrüse ermittelt. Als Regulationsteste wurden der TRH-Test und der Suppressionstest durchgeführt.

2.2 Methode

2.2.1 T_4- und NTR-Bestimmung

T_4 und NTR wurden mit einem Radioassay-Kit der Firma Amersham Buchler, Braunschweig, bestimmt (Thyopac 5^R). Dieser Test beruht auf der Methode der kompetitiven Verdrängung markierten Thyroxins aus seiner Eiweißbindung. Zu einer unbekannten Menge mit Alkohol aus Patientenserum extrahierten Thyroxins wird eine definierte Menge ^{125}J-T_4 hinzugegeben, das an Thyroxin-bindendes-Globulin (TBG) gebunden ist. Proportional zur Thyroxinmenge im Patientenserum werden in einer Gleichgewichtsreaktion unterschiedliche Mengen markierten Thyroxins aus seiner Bindung freigesetzt. Nach Eichung mit bekannten Konzentrationen von inaktivem Thyroxin kann aus der verdrängten Radioaktivität nach Abtrennung durch ein Austauscherharz die verdrängende T_4-Menge in der Probe bestimmt werden.
Wegen einer möglichen Beeinflussung der T_4-Konzentration durch abnorme TBG-Spiegel wird die freie Bindungskapazität des TBG für T_4 ermittelt. Dem Testfläschchen wird

hierzu nach der T_4-Bestimmung ein Aliquot nicht extrahiertes Patientenserum zugegeben, das noch T_4 und TBG in einer für diesen Patienten zu diesem Zeitpunkt charakteristischen Relation enthält. Aus dem ^{125}J-T_4-TBG wird nun proportional dem zugegebenen freien Patienten-T_4 erneut markiertes T_4 freigesetzt; dieses wird jetzt aber erst von den freien Bindungsstellen des Patienten-TBG gebunden, der nicht gebundene Anteil wird wieder an ein Austauscherharz adsorbiert. Nach 30 Minuten wird dann eine erneute Aktivitätsbestimmung durchgeführt, und durch Vergleich mit einem im gleichen Verfahren mitbestimmten euthyreoten Pool-Serum kann der NTR ermittelt werden. Im einzelnen vergleiche Nr. 33, 40, 41, 54 und 55 des Literaturverzeichnisses.
Die Normalwerte für T_4 liegen für uns zwischen 4,4 bis 10,0 µg/100ml, die Interassayvarianz beträgt 6,8%. NTR hat einen Normbereich von 0,93 bis 1,05 mit einer Interassayvarianz von 4,3%.

2.2.2 TSH- und T_3-Bestimmung mittels Radioimmunoassay

Das Patientenserum mit einem unbekannten TSH-Gehalt wird mit einer definierten Menge markierten TSH und einem hochspezifischen Antikörper versetzt. Während der ein- bis mehrtägigen Inkubationszeit binden sich nicht markiertes und markiertes TSH im Verhältnis ihrer Konzentrationen an die Antikörper. Nach der Trennung des TSH-Antikörperkomplexes vom nicht gebundenen markierten und nicht markierten TSH mit Hilfe eines zweiten Antikörpersystems kann mit Hilfe einer

Eichkurve der TSH-Gehalt des Patientenserums bestimmt werden (28, 43, 56).
Auf entsprechende Art wird auch das Trijodthyronin (T_3) im Serum radioimmunologisch bestimmt (9, 17, 27, 28, 32).
Die T_3-Bestimmung wurde mit dem $T_3(^{125}J)$-RIA-Testbesteck der Firma Höchst AG, Frankfurt, die TSH-Bestimmung mit dem RIA-mat-Testbesteck der Firma Henning, Berlin, durchgeführt. Alle Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt. Der Normbereich für T_3 beträgt 1,0 bis 2,0 ng/ml, die Interassayvarianz 7,8%.
Bei der TSH-Bestimmung lag die untere Nachweisgrenze bei 0,4 uU/ml, die Inter- und Intraassayvarianz war 5% in allen Standards. Als Normalwert gilt ein basales TSH bis 8 uU/ml.

2.2.3 TRH-Test

Nach der Entnahme von 10 ml Venenblut zur Bestimmung der basalen TSH-Sekretion wurden dem Patienten 200 ug TRH (Relefact^R)[1)] injiziert. Hierbei handelt es sich um ein synthetisches Tripeptid, das in seiner Wirkung dem natürlichen hypothalamischen TRH entspricht. Genau 30 Minuten später wurden dem Patienten wiederum 10 ml Venenblut entnommen. In beiden Blutproben wurden die TSH-Spiegel nach der oben beschriebenen Methode ermittelt. Die Bewertung des Testes erfolgte auf Grund der

---

1) Wir danken der Firma Hoechst AG, Frankfurt(Main) für die freundliche Überlassung von Relefact^R.

Differenz zwischen basalem TSH-Wert (TSH_0) und TSH-Wert nach 30 Minuten (TSH_{30}). Als Euthyreose galt

ΔTSH $\geq$ 4 µU und <25 µU; als Hyperthyreose galt

ΔTSH < 4 µU und als primäre Hypothyreose TSH $\geq$ 25 µU. Vergleiche hierzu Nr. 4 und 45 des Literaturverzeichnisses.

2.2.4 ^{99m}Tc-Thyroid-Uptake (TcTU)

^{99m}Tc ist ein Nuklid mit einer Halbwertszeit von 6 Stunden, das aus der langlebigen Muttersubstanz ^{99}Mo durch Eluation mit 0,9% NaCl-Lösung gewonnen wird. Es eignet sich als $^{99m}TcO_4^-$ zur Schilddrüsendiagnostik, da es ähnlich wie Jodid in die Schilddrüse aufgenommen wird, dort aber nicht verstoffwechselt wird (5,44). Abbildung 1 zeigt die gute Korrelation von TcTU und ^{123}JTU (37).

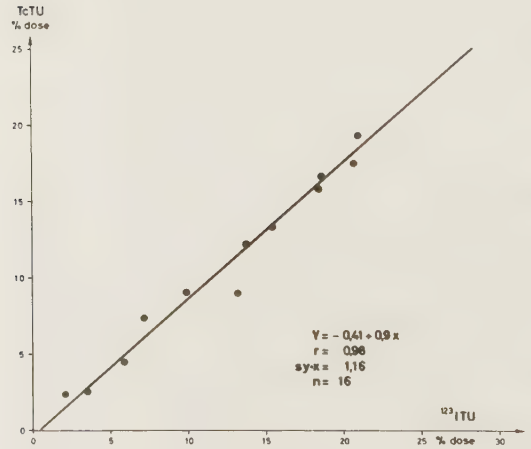

Abb. 1: Korrelation von TcTU und ^{123}JTU

Der wesentliche Vorteil der Schilddrüsenszintigraphie mit $^{99m}TcO_4^-$ gegenüber der mit $^{131}J^-$ ist die erheblich geringere Strahlenbelastung des Patienten, so daß man durch Gabe größerer Aktivität eine bessere Bildqualität erzielen kann. Für den Patienten ist zudem die kürzere Untersuchungszeit (30 sec) angenehmer.

Zur Bestimmung der $^{99m}TcO_4^-$-Aufnahme in die Schilddrüse (TcTU) wurde eine Gamma-Kamera (Typ Radicamera II)[1] mit konvergierendem Kollimator und als EDV-Einheit ein 4096 Vielkanalanalysator mit Magnetbandaufzeichnungsgerät (Typ Medstor)[1] benutzt. Mit Hilfe des Vielkanalanalysators werden die Analogsignale der Gamma-Kamera in ein digitales Szintigramm auf einer Fläche von 64 x 64 Bildpunkten umgewandelt. Gleichzeitig entsteht dabei ein konventionelles Szintiphoto auf Polaroidfilm.

Im einzelnen lief die Messung folgendermaßen ab:

Zunächst wurden in einer Spritze 0,5 mCi ^{99m}Pertechnetat aufgezogen; die Impulszählrate wurde bestimmt, indem die Spritze genau 10 cm über dem Zentrum des Kollimators gelagert und anschließend über 30 sec gemessen wurde. Sofort anschließend wurde die Aktivität dem Patienten in eine Cubitalvene injiziert. Die in der Spritze verbliebene Restaktivität sowie paravenös injizierte Aktivität (Armmessung) wurden mit identischer Meßgeometrie wiederum gemessen und der Ausgangswert um diese Beträge korrigiert.

---

1) Fa. Koch und Sterzel, Abt. Nuclear Diagnostics

Nach genau 20 Minuten, wenn die ^{99m}Pertechnetat-Aufnahme in die Schilddrüse ein Plateau erreicht hat (63, vgl. Abb. 2), wurde der Patient so positioniert, daß sich seine Schilddrüse genau 10 cm unter dem Zentrum des Kollimators befand. Der Hals des Patienten wurde durch ein untergelegtes Kissen überstreckt, um so Überlagerungen mit der in den Speicheldrüsen angereicherten Aktivität zu vermeiden. Dann wurde wiederum über 30 sec gemessen und das Meßresultat auf Magnetband aufgezeichnet.

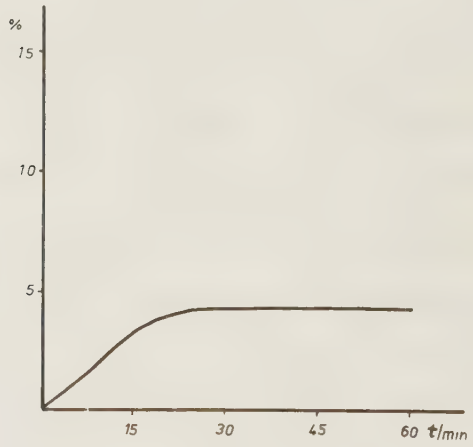

Abb. 2: Speicherungsverlauf nach ^{99m}Pertechnetat (63)

Nach Beendigung der Messung wurde auf dem Monitor der Medstor-Anlage mit Hilfe eines einstellbaren Koordinatensystems ein flächenhaftes Feld ("region of interest") so eingestellt, daß sich gerade die gesamte Schilddrüse innerhalb des Koordinatenrechteckes befand (vgl. Abb. 3, mittleres Bild). Anschließend wurde automatisch die

Summenzählrate über diesem Feld ermittelt. Zur Bestimmung der aus Blut- und Gewebeaktivität bestehenden Untergrundaktivität wurde ein zweites Feld von gleicher Breite und 2 cm Länge unterhalb der Schilddrüsen- und oberhalb der Kortenaktivität festgelegt und die Summenzählrate in diesem Feld ebenfalls automatisch bestimmt (vgl. Abb. 3, rechtes Bild).

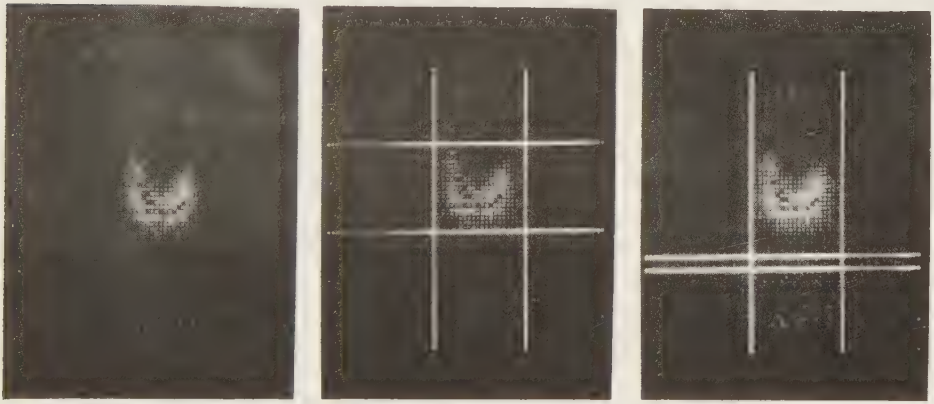

Abb. 3: Einstellung der "region of interest" bei der Bestimmung des TcTU

Die Untergrundaktivität wurde sodann umgerechnet auf die Größe des über der Schilddrüse gelegenen Feldes. Dieser Wert wurde von der Schilddrüsenaktivität subtrahiert; das Ergebnis als Prozent der applizierten Dosis ist der TcTU.

$$\text{TcTU \%} = \frac{\text{SD-Aktivität - Untergrundaktivität}}{\text{applizierte Aktivität}} \times 100$$

SD-Aktivität = in der Schilddrüse gespeicherte Aktivität

Der statistische Fehler einer solchen Einzelmessung liegt bei dieser Methode unter 1 %, gleiches gilt für die Interassayvarianz. Der Normalbereich für das Marburger Gebiet liegt zwischen 1 % - 7 % der applizierten Dosis.

2.2.5 Suppressionstest

Bei 97 Patienten konnte ein Suppressionstest durchgeführt werden. Dazu mußten die Patienten nach Bestimmung des Ausgangs-TcTU über 14 Tage jeden Morgen 200 µg L-Thyroxin in einer Tablette[1] einnehmen. Am Tage der letzten Einnahme wurde dann erneut der TcTU ermittelt. Als vergleichbarer Wert wurde sodann der relative TcTU in % errechnet:

$$\text{rel. TcTU \%} = \frac{\text{TcTU nach Suppression}}{\text{TcTU vor Suppression}} \times 100$$

Als supprimierbar galt ein Patient, wenn der zweite TcTU geringer als 40 % des Ausgangswertes war, als nicht supprimierbar, wenn der relative TcTU 50 % war. Den Bereich zwischen 40 % und 50 % betrachteten wir als Grauzone, haben ihn aber in dieser Studie mit zum nicht supprimierbaren Bereich gerechnet.
Bei den übrigen Patienten mußte wegen ihrer körperlichen, insbesondere kardialen Verfassung auf die Medikation von Thyroxin und damit auf den Suppressionstest verzichtet werden.

---

1) Fa. Henning Berlin GmbH

Bei Patienten, die die Radiojodtherapie wegen eines autonomen Adenoms erhalten hatten, wurden zusätzlich zum üblichen TcTU noch innerhalb der Schilddrüse zwei verschiedene "regions of interest" ausgemessen (vgl. Abb. 4).

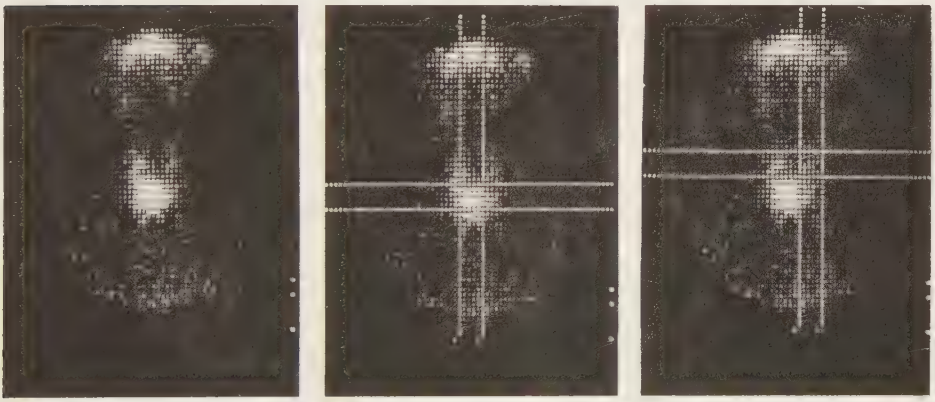

Abb. 4: Einstellung der "regions of interest" innerhalb der Schilddrüse bei Patienten mit autonomem Adenom

Dabei wurde das erste Feld so gelegt, daß es sich genau im Zentrum und innerhalb des Bezirkes befand, in dem früher das Adenom gelegen hatte. Zum Auffinden dieses Bezirkes wurden vor der Therapie angefertigte Szintigramme benutzt; zudem imponierten heute noch fast alle dieser Bezirke als warme oder heiße, zum Teil aber auch als kalte Knoten. Ein zweites, genau gleich großes Feld wurde in einem Bezirk sicher außerhalb des Adenoms mit

normalem Schilddrüsengewebe gelegt. Größe und die horizontalen und vertikalen bstände der beiden Felder wurden festgehalten und anschließend automatisch die Summenzählraten über jedem Feld bestimmt.
Nach Suppression der Schilddrüse in der oben geschilderten Weise wurden dann an den gleichen Stellen in der Schilddrüse wieder gleich große "regions of interest" gelegt, und wiederum die Summenzählraten in diesen Feldern bestimmt, und die ^{99m}Pertechnetat-Aufnahme in diese Felder errechnet (TcU). Als vergleichbare Werte wurden der relative regionäre TcU im Adenombezirk und der relative regionäre TcU im normalen Schilddrüsengewebe errechnet. Damit erhält man ein Maß für die Supprimierbarkeit der verschiedenen Bezirke in der Schilddrüse.

$$\text{rel. reg. TcU im A.B. \%} = \frac{\text{TcU im A.B. nach Suppression}}{\text{TcU im A.B. vor Suppression}} \times 100$$

$$\text{rel. reg. TcU im N.S. \%} = \frac{\text{TcU im N.S. nach Suppression}}{\text{TcU im N.S. vor Suppression}} \times 100$$

A.B. = Adenombezirk, N.S. = normales Schilddrüsengewebe

2.2.6 Statistik

An statistischen Berechnungen wurden der Behrens-Fischer-Test (7) und der Wilcoxons-T-Test (8) für korrelierende Stichproben benutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Zustand nach ^{131}J-Therapie einer Hyperthyreose bei Struma diffusa oder Struma nodosa

Diese Gruppe wurde zunächst unterteilt in 70 Patienten, bei denen neben dem TRH-Test auch der Suppressionstest durchgeführt werden konnte, und in 27 Patienten, bei denen wir nur den TRH-Test durchführten.

3.1.1 Patienten ohne Suppressionstest

Von diesen hatten 13 einen positiven TRH-Test (Gruppe A), 14 einen negativen TRH-Test (Gruppe B). Eine Zusammenstellung der Einzelergebnisse zeigt Tab. 3.
In Gruppe A hatten 5 Patienten (Nr. 3, 5, 8, 11, 12) einen erhöhten basalen TSH-Wert, und einen überproportionalen TSH-Anstieg nach TRH-Belastung; 4 weitere Patienten 6Nr. 6, 9, 10, 13) hatten bei normalem basalen TSH einen erhöhten TSH-Anstieg. Die Patienten Nr. 3, 8, 11 und 13 mußten auf Grund der übrigen Parameter und des klinischen Bildes als hypothyreot eingestuft werden, die Patienten Nr. 5, 6, 9, 10 und 12 als latent hypothyreot. Die anderen Patienten waren klinisch und laborchemisch euthyreot. Insgesamt 7 Patienten hatten auf über 2,0 ng/ml erhöhte T_3-Werte. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.
In der Gruppe B korrelierten bei 3 Patienten (Nr. 5, 10, 14) erhöhte T_3-Werte mit erhöhten bzw. hochnormalen NTR- und T_4-Werten. Diese Patienten waren auch dem klinischen Bild nach (RR-Amplitude >60mmHg, Puls > 100/min, feuchtwarme Haut) hyperthyreot.

Tab. 1

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) bei Patienten aus Gruppe A und B

		TcTU %	TSH_0 µU/ml	TSH_{30} µU/ml	TSH µU/ml	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml
A.	$\bar{x}$	2,2	10,49	35,93	27,08	0,95	5,6	2,19
n=13	S±	1,55	15,38	18,03	13,99	0,05	2,72	0,65
B.	$\bar{x}$	3,39	<0,4	0,68	0,18	0,98	8,99	2,17
n=14	S±	3,2	0,73	0,85	0,5	0,04	2,48	1,09
Signifikanz								
A - B	p :	ns	<0,05	<0,01	<0,01	ns	<0,05	ns

ns = nicht signifikant

Die übrigen Patienten waren euthyreot, 2 Patienten (Nr. 4, 9) hatten bei normalem T_4 und NTR erhöhte T_3-Werte. Die basalen TSH-Werte lagen in 10 Fällen unter der Nachweisgrenze, ein minimaler TSH-Anstieg von weniger als 2 µU/ml nach TRH-Belastung war nur in 4 Fällen (Nr. 2, 4, 6, 14) zu messen. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und signifikanten Unterschiede zu Gruppe A sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Häufigkeit der klinischen Symptome, die auf ein Fortbestehen der Hyperthyreose hindeuten könnten, ist für die Gruppen A und B in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2

Häufigkeit möglicher Hyperthyreose-Symptome in Gruppe A u. B

	Gruppe A	Gruppe B
Exophthalmus	15%	7%
RR-Amplitude $\geqq$ 60mmHg	30%	50%
Puls $\geqq$ 100/min	7%	14%
feinschlägiger Tremor	30%	35%
feuchtwarme Haut	23%	-

Die ^{131}J-Therapie lag in Gruppe A 45,5 Mon. $\pm$ 27 Mon., in Gruppe B 23,85 Mon. $\pm$ 12 Mon. zurück (p 0,05). Das Durchschnittsalter betrug in Gruppe A 57,4 Jahre $\pm$ 9,8 Jahre, in Gruppe B 68,8 Jahre $\pm$ 8,0 Jahre.

3.1.2 Patienten mit Suppressionstest

Diese Patientengruppe wurde folgendermaßen unterteilt:

Gruppe I: 26 Pat. (37%) mit positivem TRH- und positivem Suppressionstest

Gruppe II: 10 Pat. (14%) mit positivem TRH- und negativem Suppressionstest

Gruppe III: 34 Pat. (49%) mit negativem TRH- und negativem Suppressionstest

Eine Zusammenstellung der Einzelergebnisse zeigen Tab. 7, 8 und 9.

In der Gruppe I mußten 2 Patienten (Nr. 17, 23) bei erhöhtem TSH-Anstieg, normalem T_3 und erniedrigtem bzw. niedrignormalem T_4 und NTR als hypothyreot, 8 Patienten (Nr. 2, 3, 5, 10, 12, 16, 25, 26) bei

Werte der Patienten aus Gruppe A, n = 13, und Gruppe B, n = 14

Nr.	Geb.Dat.	Zeit seit ^{131}J-Th/Mon.	Strum-ektom.	Exoph-thalmus	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
Gruppe A										
1.	051005 f	36	-	-	0,97	4,1	1,9	4,1	1,4	8,5
2.	180820 f	43	-	+	0,98	6,3	2,1	4,6	2,1	13,7
3.	020822 f	120	+	-	0,90	2,4	1,4	0,6	>50,0	>50,0
4.	070820 f	41	-	-	1,01	10,6	2,7	3,15	3,15	14,1
5.	010131 f	41	-	-	0,93	8,1	1,4	2,33	10,1	>50,0
6.	120914 f	56	-	-	0,94	5,6	1,9	2,92	3,0	>50,0
7.	240501 f	8	-	-	0,95	3,3	3,5	2,0	0,6	12,9
8.	010511 f	62	-	+	0,86	0,4	2,6	0,25	35,5	>50,0
9.	110325 f	27	-	-	0,96	7,2	2,8	4,2	2,4	31,0
10.	170913 f	26	-	-	0,96	5,4	1,8	0,6	2,07	30,0
11.	220337 f	24	-	-	0,93	8,0	2,4	0,32	13,7	>50,0
12.	280315 f	59	-	-	0,98	7,2	2,2	2,6	8,7	>50,0
13.	300514 f	48	-	-	0,92	4,3	1,4	1,0	3,2	>50,0
Gruppe B										
1.	081107 f	24	-	-	0,93	4,6	1,3	3,5	<0,4	<0,4
2.	081105 f	24	-	-	1,09	7,0	1,1	2,0	0,62	1,76
3.	191020 f	17	-	-	0,96	9,4	1,9	1,6	<0,4	<0,4
4.	200805 f	6	-	+	0,95	6,9	2,3	2,98	1,6	1,8
5.	201298 f	24	-	-	1,01	11,9	3,3	3,83	<0,4	<0,4
6.	020808 f	35	-	-	1,0	7,4	1,6	12,3	2,05	2,7
7.	220293 f	38	-	-	0,97	6,9	1,6	0,7	<0,4	<0,4
8.	080200 f	38	-	-	0,94	9,0	1,5	0,65	<0,4	<0,4
9.	020404 f	6	-	-	0,97	9,0	2,1	2,4	<0,4	<0,4
10.	050310 f	27	+	-	1,06	13,9	5,3	3,5	<0,4	<0,4
11.	080305 f	32	-	-	0,98	11,9	1,8	0,8	1,6	1,3
12.	200903 f	14	-	-	0,99	8,4	1,9	1,4	<0,4	<0,4
13.	300611 m	6	-	-	0,98	8,6	1,8	8,1	<0,4	<0,4
14.	300310 f	44	-	-	0,97	11,0	2,9	3,84	<0,4	0,7

normalem T_4 und NTR, normalem oder leicht erhöhtem T_3 wegen überproportionalem TSH-Anstiegs nach TRH-Belastung als latent hypothyreot eingestuft werden. 4 Patienten (Nr. 4, 5, 17, 19) hatten einen erhöhten TcTU, der in Verbindung mit den anderen Werten für eine verstärkte Stimulation der Schilddrüse spricht. Insgesamt 9 Patienten hatten auf über 2,0 ng/ml erhöhte T_3-Werte (Nr. 3, 4, 5, 6, 9, 13, 16, 24, 25), keiner von ihnen war hyperthyreot.

Tab. 4 zeigt die Mittelwerte, Standardabweichungen und signifikaten Unterschiede der Gruppen I bis III.

Tab. 4

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) bei Patienten aus Gruppe I - III

		TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel. TcTU %	TSH_0 µU/ml	TSH_{30} µU/ml	TSH µU/ml	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml
I.	$\bar{x}$	5,7	1,27	21,5	5,5	27,67	23,7	0,95	6,17	1,98
n=26	S±	4,57	1,42	9,4	10,66	15,83	12,99	0,02	2,17	0,95
II.	$\bar{x}$	3,27	1,9	66,1	9,2	27,96	20,87	0,94	6,22	1,63
n=10	S±	1,88	0,94	27,9	16,17	18,88	13,97	0,04	2,49	0,60
III.	$\bar{x}$	8,42	8,67	99,9	<0,4	<0,4		0,98	7,68	2,79
n=34	S±	5,9	7,16	25,5				0,03	2,3	1,23
Signifikanz										
I - III	p :	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
II - III	p :	<0,01	<0,01	<0,01	ns	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
I - II	p :	ns	ns	<0,01	ns	ns	ns	ns	ns	ns

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}}$ x 100 v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression

ns = nicht signifikant

Die Gruppe II unterschied sich außer in ihrer Nicht-Supprimierbarkeit nicht signifikant von der Gruppe I. 2 Patienten (Nr. 1, 2) hatten erhöhte basale TSH-Spiegel und einen erhöhten TSH-Anstieg; sie waren in Verbindung mit erniedrigtem T_4 und NTR bei normalem T_3 als hypothyreot einzustufen. 4 Patienten (Nr. 4, 6, 7, 10) mit überproportionalem TSH-Anstieg waren latent hypothyreot. Die übrigen Patienten waren euthyreot, nur 2 (Nr. 3, 5) hatten leicht erhöhte T_3-Werte. Im Suppressionstest waren 70% der Patienten auf unter 70% des Ausgangs-TcTU zu supprimieren.

Die Gruppe III unterschied sich bei negativem TRH- und negativem Suppressionstest in allen Parametern signifikant von den beiden ersten Gruppen. Die NTR- und T_4-Werte lagen zwar überwiegend im Normbereich, waren aber durchweg höher als in den beiden anderen Gruppen. Das T_4 war in 4 Fällen leicht erhöht (Nr. 10, 15, 22, 25). 27 Patienten (80%) hatten erhöhte T_3-Werte, waren aber klinisch noch euthyreot. Der basale TSH-Wert lag nur in 2 Fällen (Nr. 7, 16) oberhalb der unteren Nachweisgrenze, und nur in 8 Fällen (Nr. 3, 7, 8, 12, 16, 18, 21, 33) war nach TRH-Belastung ein minimaler, aber nicht ausreichender TSH-Anstieg zu messen. 16 Patienten hatten einen auf über 7% erhöhten TcTU, der diesmal bei nicht erniedrigtem Hormonspiegel und supprimierter TSH-Sekretion für eine autonome Schilddrüsenfunktion spricht. Im Suppressionstest ließen sich nur 10% der Patienten auf unter 70% des Ausgangs-TcTU supprimieren, 44% zeigten sogar eine Erhöhung des TcTU nach Suppression.

Die Häufigkeit der klinischen Symptome, die auf ein Fortbestehen der Hyperthyreose hindeuten könnten, ist für die Gruppen I bis III in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5

Häufigkeit möglicher Hyperthyreose-Symptome in Gruppe I - III

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Exophthalmus	11%	10%	47%
RR-Amplitude $\geq$ 60mmHg	46%	30%	67%
Puls $\geq$ 100/min	4%	-	9%
feinschlägiger Tremor	15%	40%	35%
feuchtwarme Haut	7%	10%	17%

Auffallend ist hierbei, daß 47% der Patienten in Gruppe III einen Exophthalmus haben gegenüber nur 10% und 11% in Gruppe I und II.

Die ^{131}J-Therapie lag in Gruppe I 39,4 Mon. $\pm$ 14,5 Mon., in Gruppe II 26,0 Mon. $\pm$ 17,5 Mon. und in Gruppe III 32,8 Mon. $\pm$ 18,9 Mon. zurück. Die Zeitdifferenzen zwischen den drei Gruppen sind nicht signifikant.

Das Durchschnittsalter betrug in Gruppe I 57,8 Jahre $\pm$ 8,5 Jahre, in Gruppe II 53,9 Jahre $\pm$ 6,8 Jahre und in Gruppe III 54,5 Jahre $\pm$ 9,8 Jahre. Die Unterschiede sind hier ebenfalls nicht signifikant.

Eine Abhängigkeit des unterschiedlichen Ausfalls der Regulationsteste von der seit der ^{131}J-Therapie vergangenen Zeit und vom Lebensalter der Patienten konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Eine mehrmalige fraktionierte ^{131}J-Therapie hatten in Gruppe I 3 Patienten (11%), in Gruppe II 1 Patient (7%) und in Gruppe III 7 Patienten (22%) bekommen. Nach 14-tägiger Suppression zeigten alle Patienten von Gruppe I bis III signifikant angestiegene NTR- und T_4-Werte ($p < 0,01$), die TSH-Spiegel waren in allen Fällen unter die Nachweisgrenze gesunken (s. Tab. 6).

Tab. 6

T_4-, NTR- und TSH-Spiegel vor und nach Suppression bei den Patienten aus Gruppe I - III

	Gruppe I $\bar{x} \pm S$	Gruppe II $\bar{x} \pm S$	Gruppe III $\bar{x} \pm S$
T_4 in µg/100ml vor Suppression	6,17 ±2,17	6,22 ±2,49	7,68 ±2,3
T_4 in µg/100ml nach Suppression	12,5 ±3,1	14,6 ±4,9	16,1 ±3,7
NTR vor Suppression	0,95 ±0,02	0,94 ±0,04	0,98 ±0,03
NTR nach Suppression	1,03 ±0,04	1,06 ±0,04	1,07 ±0,05
TSH in µU/ml vor Suppression	5,5 ±10,66	9,2 ±16,17	0,4
TSH in µU/ml nach Suppression	0,4	0,4	0,4

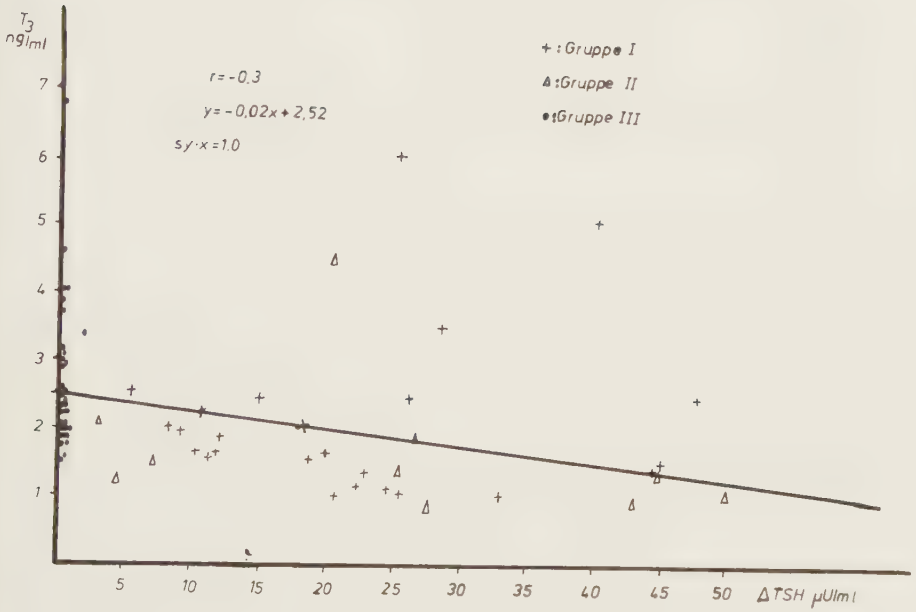

Abb. 5: Korrelation von T_3 und ΔTSH bei den Patienten aus Gruppe I - III

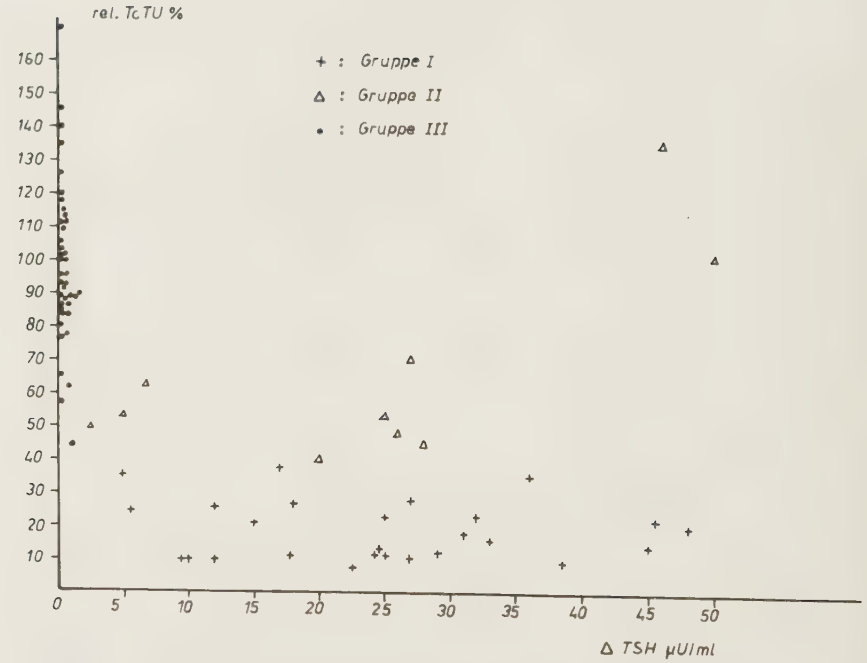

Abb. 6: Beziehung zwischen ΔTSH und relativem TcTU% bei den Patienten aus Gruppe I - III

Werte der Patienten aus Gruppe I, n = 26

Nr.	Geb.Dat.		Zeit seit ^{131}J-Th/Mon	Strum-ektom.	Exoph-thalmus	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel. TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
1.	021213	f	48	-	-	0,97	4,4	1,2	3,9	0,5	12,8	2,6	27,0
2.	030426	f	40	-	-	0,96	7,3	1,7	4,3	1,5	35,0	1,8	38,0
3.	040225	m	30	-	-	0,94	2,8	3,8	3,7	0,43	11,6	5,5	33,0
4.	050425	f	36	-	-	0,92	4,9	2,1	10,43	3,9	37,4	0,7	9,4
5.	050605	f	25	-	-	0,95	7,6	2,5	15,9	1,04	6,8	24,0	>50,0
6.	061032	f	39	-	-	0,95	5,7	2,5	1,95	0,2	10,0	1,2	16,2
7.	070121	f	32	-	-	1,01	6,8	1,6	5,6	0,46	8,3	4,7	29,5
8.	070820	f	9	-	-	0,99	9,2	2,0	3,2	0,3	10,0	1,4	10,8
9.	080521	f	18	-	-	0,95	9,7	2,1	2,5	0,8	32,0	1,5	19,35
10.	110226	f	58	-	+	0,94	7,8	1,6	2,22	0,5	22,5	4,2	>50,0
11.	110724	f	44	-	-	0,97	7,2	1,4	4,65	1,2	25,7	1,68	24,5
12.	131008	f	59	-	-	0,96	6,8	1,5	3,5	0,5	14,4	5,3	>50,0
13.	150212	f	60	-	-	0,99	3,6	2,3	6,72	1,5	22,0	0,6	11,7
14.	150608	f	38	-	-	0,97	9,1	1,6	5,45	0,97	17,8	1,22	12,2
15.	150622	f	17	-	-	0,94	7,2	1,7	3,9	1,0	25,9	0,91	12,4
16.	201111	f	44	-	+	0,95	8,5	2,6	2,0	0,4	20,0	2,3	>50,0
17.	201208	m	57	-	-	0,91	2,5	1,5	18,3	5,1	28,0	4,8	>50,0
18.	201222	f	58	-	-	0,99	6,3	1,6	5,0	1,5	26,0	2,3	20,6
19.	210798	m	36	+	-	0,95	3,3	1,2	17,1	5,6	32,7	3,7	26,0
20.	230516	f	48	+	-	0,97	6,2	1,9	3,3	0,9	27,4	1,0	11,8
21.	261223	m	44	+	+	0,99	4,6	1,7	2,98	0,3	10,0	1,5	11,7
22.	271011	f	58	-	-	0,93	6,5	1,1	3,95	0,6	15,7	1,4	22,8
23.	280626	f	34	+	-	0,93	5,4	1,1	2,5	0,4	16,0	17,0	>50,0
24.	290406	f	24	-	-	0,97	9,5	2,6	6,5	2,28	36,7	0,6	5,8
25.	290413	f	22	-	-	0,96	2,4	5,6	3,5	0,6	17,1	3,2	42,5
26.	300520	f	48	-	-	0,96	5,3	1,1	5,2	0,6	11,7	2,1	27,3

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}}$ x 100 v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression

Werte der Patienten aus Gruppe II, n = 10

Nr. Geb.Dat.	Zeit seit ^{131}J-Th/Mon.	Strum-ektom.	Exoph-thalmus	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel. TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
1. 020713 f	15	-	-	0,91	2,3	1,3	2,6	2,5	99,2	>50,0	>50,0
2. 020727 m	13	-	+	0,93	4,1	0,8	1,9	1,4	79,0	23,0	>50,0
3. 030423 f	29	+	-	1,04	9,6	2,1	5,3	2,6	50,3	<0,4	4,8
4. 030727 f	45	-	-	0,93	3,5	1,1	1,0	1,3	133,0	6,4	>50,0
5. 030809 f	6	-	-	0,90	10,6	2,8	4,5	1,8	40,0	1,7	22,0
6. 080431 f	19	-	-	0,92	6,3	1,4	3,2	1,7	53,0	2,8	28,5
7. 140517 f	60	-	-	0,97	7,9	1,4	3,7	1,7	45,9	4,3	32,5
8. 170918 f	41	-	-	0,94	6,8	1,3	7,5	4,3	53,0	0,6	5,2
9. 251121 f	12	+	-	0,93	5,5	1,5	2,3	1,4	63,3	<0,4	7,7
10. 261125 f	21	-	-	0,99	6,5	1,8	2,5	1,2	48,0	1,6	28,0

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}}$ x 100 v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression

Tab. 9

Werte der Patienten aus Gruppe III, n = 34

Nr.	Geb.Dat.		Zeit seit ^{131}J-Th/Mon.	Strum-ektom.	Exoph-thalmus	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel. TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
1.	020334	f	28	-	+	1,0	8,7	2,3	25,4	37,2	146,0	<0,4	<0,4
2.	020606	f	20	-	-	0,94	4,1	6,4	3,85	3,1	80,5	<0,4	<0,4
3.	021011	f	15	-	+	1,06	4,4	1,6	10,9	9,6	88,0	<0,4	1,5
4.	050233	f	22	-	-	0,99	6,7	2,3	7,9	5,5	77,5	<0,4	<0,4
5.	060228	f	22	-	+	0,96	7,1	2,6	6,6	5,2	79,2	<0,4	<0,4
6.	090618	f	15	-	+	1,01	9,7	2,2	4,2	2,8	66,0	<0,4	<0,4
7.	090710	f	24	-	-	1,0	8,8	3,1	3,85	2,9	75,8	1,0	1,01
8.	090921	m	35	-	-	0,94	5,9	1,9	11,7	10,66	91,0	<0,4	0,63
9.	101121	f	24	-	+	1,02	8,4	2,1	2,8	3,4	120,0	<0,4	<0,4
10.	110523	f	66	-	+	1,06	11,3	2,3	17,4	14,6	84,0	<0,4	<0,4
11.	120213	m	16	-	+	0,96	6,3	2,1	3,63	3,41	93,9	<0,4	<0,4
12.	120525	f	19	-	-	0,97	7,1	3,2	9,9	9,0	90,9	<0,4	2,0
13.	120611	f	10	-	+	0,99	6,8	3,0	3,15	3,14	99,9	<0,4	<0,4
14.	130527	f	14	-	-	1,0	8,4	1,8	7,9	7,0	88,6	<0,4	<0,4
15.	130813	f	9	-	+	1,01	11,6	2,6	6,15	6,9	112,7	<0,4	<0,4
16.	140414	f	64	-	-	0,94	3,8	2,1	5,7	5,3	92,0	0,75	1,22
17.	140525	f	48	-	+	0,98	5,5	2,2	4,5	6,1	136,5	<0,4	<0,4
18.	140819	f	63	-	+	0,99	5,4	1,8	6,8	4,4	68,2	<0,4	1,04
19.	151120	f	53	-	+	1,02	8,9	4,8	21,8	20,0	92,0	<0,4	<0,4
20.	200136	f	7	-	-	0,96	6,6	3,7	5,85	8,3	141,0	<0,4	<0,4
21.	210595	f	57	-	-	0,99	6,1	1,9	7,1	7,9	112,0	<0,4	1,24
22.	230733	f	28	-	+	1,02	12,9	2,5	7,6	8,0	105,0	<0,4	<0,4
23.	231124	f	40	-	-	0,99	7,3	2,1	10,4	11,8	113,0	<0,4	<0,4
24.	231135	f	26	-	+	0,96	6,6	1,9	4,2	3,9	92,7	<0,4	<0,4
25.	231218	f	69	-	-	1,0	13,1	3,8	3,46	3,3	95,4	<0,4	<0,4
26.	240520	m	8	-	+	0,95	5,1	4,1	13,4	13,2	99,0	<0,4	<0,4
27.	240520	f	42	-	-	0,99	8,6	4,1	9,8	16,9	172,0	<0,4	<0,4
28.	260428	f	46	-	-	1,02	9,3	3,0	18,9	16,1	85,0	<0,4	<0,4
29.	261012	f	40	+	+	0,99	9,9	1,5	5,1	6,5	127,0	<0,4	<0,4
30.	270411	f	69	-	-	0,97	7,0	2,1	3,1	3,5	112,0	<0,4	<0,4
31.	270420	f	34	-	-	1,01	7,3	3,2	18,9	19,8	104,0	<0,4	<0,4
32.	290112	f	27	+	-	0,96	9,9	2,1	3,96	4,0	101,0	<0,4	<0,4
33.	300130	f	28	-	-	0,96	6,2	2,2	2,5	1,1	44,0	<0,4	1,2
34.	301219	f	28	-	-	1,04	8,2	3,0	13,3	15,1	113,5	<0,4	<0,4

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}}$ x 100 v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression

3.2 Zustand nach ^{131}J-Therapie einer Hyperthyreose bei autonomem Adenom

3.2.1 Patienten ohne Suppressionstest

10 dieser Patienten hatten einen positiven TRH-Test (Gruppe C) und 6 einen negativen TRH-Test (Gruppe D). Eine Zusammenstellung der Einzelergebnisse zeigt Tab. 12.

2 Patienten aus Gruppe C (Nr. 3, 8) hatten erhöhte T_3-Spiegel bei normalem T_4 und NTR. 2 andere Patienten (Nr. 6, 9) mit überproportionalem TSH-Anstieg waren als latent hypothyreot einzustufen, alle übrigen waren euthyreot. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die signifikanten Unterschiede zu Gruppe D sind in Tab. 10 zusammengefaßt.

Tab. 10

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) bei Patienten aus Gruppe C und D

		TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml	TSH µU/ml	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml
C.	$\bar{x}$	4,47	4,0	18,02	13,81	0,97	6,25	1,81
n=10	S±	2,44	7,34	17,5	11,8	0,03	2,55	0,70
D.	$\bar{x}$	6,56	<0,4	<0,4		1,03	10,41	2,91
n= 6	S±	4,55				0,08	4,2	1,08
Signifikanz C - D	p :	ns				<0,01	ns	<0,05

ns = nicht signifikant

Bei den Patienten aus Gruppe D lagen die T_3- und NTR-Werte signifikant höher als in Gruppe C. 2 Patienten (Nr. 5, 6) waren klinisch und allen in vitro-Befunden nach hyperthyreot bei dekompensiertem autonomen Adenom. Bei 3 weiteren Patienten (Nr. 1, 2, 4) waren die T_3-Werte erhöht. Vom Szintigramm her imponierte noch bei allen 6 Patienten das behandelte Adenom als warmer bzw. heißer Knoten. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die signifikanten Unterschiede zu Gruppe C sind in Tab. 10 zusammengefaßt.
Die Häufigkeit der klinischen Symptome, die auf ein Fortbestehen der Hyperthyreose hindeuten könnten, ist für die Gruppen C und D in Tab. 11 dargestellt.

Tab. 11
Häufigkeit möglicher Hyperthyreose-Symptome in Gruppe C u. D

	Gruppe C	Gruppe D
Exophthalmus	-	-
RR-Amplitude $\geq$ 60mmHg	50%	80%
Puls $\geq$ 100/min	10%	80%
feinschlägiger Tremor	20%	60%
feuchtwarme Haut	20%	60%

Die ^{131}J-Therapie lag in Gruppe C 19,1 Mon. $\pm$ 10,3 Mon., in Gruppe D 31,6 Mon. $\pm$ 21,9 Mon. zurück. Das Durchschnittsalter betrug in Gruppe C 66,7 Jahre $\pm$ 8,4 Jahre, in Gruppe D 68,5 Jahre $\pm$ 5,3 Jahre. Die Unterschiede sind nicht signifikant, und somit besteht keine Abhängigkeit des unterschiedlichen Ausfalls des TRH-Testes vom

Werte der Patienten mit autonomem Adenom nach Radiojodtherapie

Gruppe C, n = 10, Gruppe D, n = 6

Nr.	Geb.Dat.	Zeit seit ^{131}J-Th/Mon.	Strum-ektom.	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU %	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
Gruppe C									
1.	290810 f	8	-	1,01	6,0	1,4	2,7	0,6	9,2
2.	020508 m	9	-	1,01	9,0	1,4	2,7	0,9	11,3
3.	080311 f	26	-	0,94	9,0	3,7	6,0	0,95	10,0
4.	230422 m	31	-	0,98	8,7	1,5	4,36	2,0	13,5
5.	061205 f	15	-	1,01	8,7	1,6	3,95	1,07	10,8
6.	030214 f	10	-	0,94	3,5	1,5	6,7	7,6	>50,0
7.	010791 f	19	-	0,99	3,6	1,7	8,97	2,0	12,1
8.	081112 f	38	+	0,94	4,3	2,3	1,3	0,7	4,7
9.	301011 m	24	-	0,94	2,4	1,6	6,2	24,0	>50,0
10.	010799 f	11	-	0,96	6,8	1,5	1,92	0,64	6,65
Gruppe D									
1.	210310 f	46	-	0,98	6,5	3,6	6,2	<0,4	<0,4
2.	160611 f	28	-	1,02	7,8	2,7	15,0	<0,4	<0,4
3.	121008 f	8	-	0,94	6,9	1,4	4,1	<0,4	<0,4
4.	080907 f	7	-	1,02	10,1	2,6	7,85	<0,4	<0,4
5.	280396 f	63	-	1,10	15,4	2,6	3,8	<0,4	<0,4
6.	220607 f	38	-	1,17	15,8	4,6	2,45	<0,4	<0,4

Lebensalter der Patienten und von der seit der ^{131}J-Therapie verstrichenen Zeit.

3.2.2 Patienten mit Suppressionstest

Diese Patientengruppe wurde folgendermaßen unterteilt:

Gruppe IV 14 Patienten mit positivem TRH- und positivem Suppressionstest des Gesamt-TcTU

Gruppe V 10 Patienten mit positivem TRH- und negativem Suppressionstest des Gesamt-TcTU

Gruppe VI 2 Patienten mit negativem TRH- und negativem Suppressionstest des Gesamt-TcTU

Eine Zusammenstellung der Einzelergebnisse zeigt Tab. 16. Alle Patienten aus Gruppe IV waren euthyreot. 8 hatten leicht erhöhte T_3-Werte (Nr. 1, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13), 4 einen erhöhten TcTU (Nr. 3, 7, 10, 11). Bis auf 2 von 13 Patienten (Nr. 5, 11) in Gruppe IV zeigten im regionären Uptake alle eine signifikant verringerte Supprimierbarkeit der Pertechnetat-Aufnahme im adenomverdächtigen Bezirk gegenüber der im normalen Schilddrüsengewebe ($p < 0,01$ (5)), was einen deutlichen Hinweis auf im Adenombezirk noch vorhandene Restautonomie gibt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

In Gruppe V findet sich neben nicht supprimierbarem Gesamt-TcTU ebenfalls eine deutlich verringerte Supprimierbarkeit des Adenombezirks gegenüber normalem Schilddrüsengewebe ($p < 0,05$). Der TRH-Test ist aber noch deutlich positiv. Bei 5 Patienten sind die T_3-Werte erhöht (Nr. 3, 5, 7, 9, 10), mit normalem NTR und T_4

waren aber auch sie wie die übrigen euthyreot. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die signifikanten Unterschiede zu Gruppe IV sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

Tab. 13

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) bei Patienten aus Gruppe IV und V

		TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel. TcTU %	rel. TcU % A.B.	rel. TcU % N.S.	TSH_0 µU/ml	TSH_{30} µU/ml	TSH µU/ml	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml
IV.	$\bar{x}$	5,31	2,24	22,45	52,2	21,67	2,17	13,82	11,77	0,96	7,02	1,83
n=14	S±	2,4	0,95	7,61	25,89	11,39	2,45	6,1	5,54	0,02	2,43	0,39
V.	$\bar{x}$	5,03	2,79	60,03	100,4	27,2	2,3	14,2	11,9	0,96	6,6	2,2
n=10	S±	3,13	1,42	28,39	46,7	9,7	4,72	13,96	9,23	0,03	2,49	0,64
Signifikanz IV - V	p :	ns	ns	<0,01	<0,05	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}} \times 100$ rel. TcU % A.B. = $\frac{\text{TcU Adenombezirk n.S.}}{\text{TcU Adenombezirk v.S.}} \times 100$

rel. TcU % N.S. = $\frac{\text{TcU Normalschilddrüse n.S.}}{\text{TcU Normalschilddrüse v.S.}} \times 100$

v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression ns = nicht signifikant

Von den Werten der Patienten aus Gruppe VI haben wir keine Mittelwerte und Signifikanzen bestimmt. Diese Gruppe umfaßt lediglich 2 euthyreote Patienten mit negativem TRH- und negativem Suppressionstest. Bei Patient Nr. 2 waren T_3 und TcTU erhöht. Im Adenombezirk bestand ebenfalls eine deutlich verringerte Supprimierbarkeit im Vergleich zum normalen Schilddrüsengewebe.

Die Häufigkeit der klinischen Symptome, die auf ein Fortbestehen der Hyperthyreose hindeuten könnten, ist für die Gruppen IV bis VI in Tab. 14 dargestellt.

Tab. 14

Häufigkeit möglicher Hyperthyreose-Symptome in Gruppe IV - VI

	Gruppe IV	Gruppe V u. VI
Exophthalmus	-	-
RR-Amplitude $\geq$ 60mmHg	50%	81%
Puls $\geq$ 100/min	7%	16%
feinschlägiger Tremor	20%	41%
feuchtwarme Haut	28%	16%

Die ^{131}J-Therapie lag in Gruppe IV 27,6 Mon. $\pm$ 16,5 Mon., in Gruppe V und VI 30,0 Mon. $\pm$ 15,6 Mon. zurück. Das Durchschnittsalter betrug in Gruppe IV 61,1 Jahre $\pm$ 6,8 Jahre, in Gruppe V und VI 62,5 Jahre $\pm$ 7,8 Jahre. Somit bestehen zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, und keine Abhängigkeit des unterschiedlichen Ausfalls der Regulationsteste vom Lebensalter und von der seit der ^{131}J-Therapie vergangenen Zeit.
Nach 14-tägiger Suppression zeigten alle Patienten von Gruppe IV bis VI signifikant angestiegene NTR- und T_4-Werte ($p < 0,01$), die TSH-Spiegel waren in allen Fällen unter die Nachweisgrenze gesunken (s. Tab. 15).

Tab. 15

T_4-, NTR- und TSH-Spiegel vor und nach Suppression bei den Patienten aus Gruppe IV - VI

	Gruppe IV $\bar{x} \pm S$	Gruppe V $\bar{x} \pm S$	Gruppe VI $\bar{x} \pm S$
T_4 in µg/100ml vor Suppression	7,02 ±2,43	6,6 ±2,49	5,85 ±2,7
T_4 in µg/100ml nach Suppression	11,4 ±2,3	12,3 ±4,4	14,1 ±5,6
NTR vor Suppression	0,96 ±0,02	0,96 ±0,03	0,985 ±0,01
NTR nach Suppression	1,025 ±0,03	1,03 ±0,03	1,05 ±0,04
TSH in µU/ml vor Suppression	2,17 ±2,45	2,3 ±4,72	0,4
TSH in µU/ml nach Suppression	0,4	0,4	0,4

Werte der Patienten mit autonomem Adenom nach Radiojodtherapie

Gruppe IV, n = 14, Gruppe V, n = 10, Gruppe VI, n = 2

Nr. Geb.Dat.	Zeit seit ^{131}J-Th/Mon	Strum-ektom.	NTR	T_4/ µg/100ml	T_3/ ng/ml	TcTU v.S. %	TcTU n.S. %	rel.TcTU %	rel.TcU % A.B.	rel.TcU % N.S.	TSH_o µU/ml	TSH_{30} µU/ml
Gruppe IV												
1. 020615 f	12	-	0,97	8,2	2,2	2,2	0,5	21,7	93,9	16,5	2,85	17,2
2. 060714 f	26	-	0,98	6,7	1,7	3,4	0,5	14,9	52,8	14,4	1,2	22,5
3. 081007 f	57	-	0,96	10,5	1,9	9,5	3,5	37,2	77,11	36,4	0,6	3,4
4. 100220 f	44	+	1,01	4,2	1,6	4,63	0,82	17,7	29,2	0,2	2,5	22,4
5. 100824 f	12	-	0,94	9,0	2,1	5,15	0,79	15,3	13,7	13,6	1,08	16,7
6. 110111 f	12	-	0,95	4,6	2,1	6,5	1,97	34,2			1,29	13,7
7. 111205 m	48	-	0,95	2,6	1,0	9,3	2,05	22,0	45,0	30,0	2,5	11,7
8. 171007 f	18	-	0,96	8,3	1,4	6,5	1,15	17,7	39,9	24,4	1,12	8,8
9. 190819 f	43	-	0,92	9,3	2,5	7,07	2,3	32,5	79,9	34,5	1,5	5,7
10. 191010 f	48	-	0,96	6,8	2,1	2,7	0,5	18,5	34,2	13,2	0,95	9,0
11. 240926 f	18	-	0,94	5,4	2,05	7,3	1,2	16,4	21,8	20,5	10,4	22,5
12. 281007 f	11	-	0,97	6,2	2,4	3,15	0,45	14,3	41,4	17,6	1,6	15,1
13. 280619 m	22	-	1,0	10,8	2,1	3,0	0,78	26,0	87,5	41,1	1,5	10,9
14. 291210 f	16	-	0,98	5,7	1,7	3,45	0,9	26,0	62,0	18,9	1,6	13,6
Gruppe V												
1. 030123 f	56	+	0,97	7,5	1,6	1,2	0,5	41,0			0,6	8,2
2. 101023 f	27	+	0,99	8,5	1,8	3,2	1,6	50,0	48,0	29,3	<0,4	4,5
3. 181008 f	46	-	1,0	5,8	2,6	9,6	3,9	40,2	85,7	33,7	1,6	13,7
4. 230813 f	39	-	0,98	9,3	1,9	3,21	1,33	41,4	172,0	32,8	1,6	13,0
5. 230921 f	19	+	0,97	9,0	3,1	3,0	2,8	93,9	147,0	40,1	<0,4	8,3
6. 240707 f	30	-	1,01	8,6	1,5	4,7	2,6	55,0	83,6	29,6	<0,4	4,2
7. 250808 f	17	-	0,97	2,6	2,6	11,23	5,3	47,2	67,4	27,5	1,67	21,5
8. 260104 f	40	+	0,93	4,4	1,5	5,5	2,5	45,0	46,7	20,5	15,6	>50,0
9. 270806 f	12	+	0,91	3,2	3,2	3,2	4,1	127,0	155,0	23,8	<0,4	5,4
10. 280214 f	18	-	0,92	7,8	2,3	5,5	3,3	59,8	98,5	8,4	1,15	12,3
Gruppe VI												
1. 120302 f	8	-	0,99	7,2	1,9	4,7	3,0	63,0	60,5	25,3	<0,4	<0,4
2. 140121 f	48	-	0,98	4,5	2,7	7,25	7,89	108,0	104,0	14,2	<0,4	0,8

rel. TcTU % = $\frac{\text{TcTU n.S.}}{\text{TcTU v.S.}}$ x 100 rel. TcU % A.B. = $\frac{\text{TcU Adenombezirk n.S.}}{\text{TcU Adenombezirk v.S.}}$ x 100

rel. TcU % N.S. = $\frac{\text{TcU Normalschilddrüse n.S.}}{\text{TcU Normalschilddrüse v.S.}}$ x 100 v.S. = vor Suppression n.S. = nach Suppression

4. Diskussion

4.1 Discordanz zwischen TRH- und Suppressionstest

Wie in letzter Zeit schon verschiedene andere Autoren (11, 12, 16, 59) stellten auch wir bei einer Anzahl von Patienten eine Inkongruenz zwischen TRH- und Suppressionstest fest. Von 70 Patienten, die wegen einer Hyperthyreose bei Struma diffusa oder nodosa mit Radiojod behandelt worden waren, hatten 26 neben einem positiven Suppressionstest auch einen positiven TRH-Test, 34 sowohl einen negativen Suppressionstest als auch einen negativen TRH-Test. 10 Patienten wiesen aber eine Discordanz von negativem Suppressionstest und positivem TRH-Test auf.

Auch bei den Patienten, die wegen eines autonomen Adenoms mit Radiojod behandelt worden waren, hatten 10 bei negativem Suppressionstest einen positiven TRH-Test gegenüber 14 Patienten mit positivem Suppressions- und positivem TRH-Test und 2 Patienten mit negativem Suppressions- und negativem TRH-Test.

Für die Richtigkeit dieser Ergebnisse spricht neben ähnlichen Beobachtungen der oben genannten Autoren folgendes:

Einen falsch negativen Suppressionstest auf Grund mangelhafter Tabletteneinnahme der Patienten konnten wir ausschließen, da wir bei der Kontrolle der NTR- und T_4-Werte diese nach der 14-tägigen Hormoneinnahme deutlich erhöht gegenüber den Werten vor der Suppression vorgefunden hatten. Außerdem hatte die Bestimmung der basalen

TSH-Werte nach Suppression immer Werte unterhalb der Nachweisgrenze, also eine deutlich supprimierte TSH-Sekretion, ergeben. Dies war auch bei den Patienten der Fall, die vor der Suppression erhöhte basale TSH-Werte gehabt hatten.
Chopra und Mitarbeiter (11) schlossen bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie, die auch einen negativen Suppressionstest bei positivem TRH-Test zeigten, auf immunologische und biologische Weise Fehlbestimmungen bei der RIA-TSH-Messung aus, so daß dort ebenfalls kein Anhalt für einen methodischen Fehler zu finden ist.

Während Clifton-Bligh, Silverstein und Burke (12) keine signifikanten Unterschiede von T_4, T_3, freiem T_4, freiem T_3 und für den Thyroxinumsatz zwischen den einzelnen Gruppen mit unterschiedlichem Ausfall des TRH-Testes feststellen konnten, fand sich bei uns in Gruppe III (negativer TRH-, negativer Suppressionstest) eine signifikante Erhöhung von NTR, T_4 und T_3 gegenüber den Werten aus Gruppe I (positiver TRH-, positiver Suppressionstest) und Gruppe II (positiver TRH-, negativer Suppressionstest). T_4 und NTR lagen aber trotz der signifikanten Erhöhung gegenüber den Werten aus Gruppe I und II noch im Normbereich. T_3 hingegen war bei 80% der Patienten aus Gruppe III auf über 2,0 ng/ml erhöht, während das nur bei 38% der Patienten aus Gruppe I und bei 20% der Patienten aus Gruppe II der Fall war.
Den negativen Ausfall des TRH-Testes können wir also am ehesten mit der isolierten T_3-Erhöhung bei normalen

T_4- und NTR-Werten erklären. Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Shenkman und Mitarbeitern (49), die festgestellt haben, daß schon eine geringe alleinige T_3-Erhöhung bei normalem T_4 einen negativen TRH-Test bewirken kann.

Für den negativen Ausfall des TRH-Testes bei Patienten mit normalen T_3-Spiegeln werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert. Einmal ist eine Erhöhung des freien T_3 möglich, wie sie Wenzel (59) bei ähnlichen Fällen mit normalem Gesamt-T_3 nachgewiesen hat.

Zum anderen wird bei normalem Gesamt- und normalem freien T_3-Spiegel eine individuell erhöhte Empfindlichkeit der hypophysären Rezeptoren bei normaler Empfindlichkeit der Peripherie für T_3 diskutiert (12, 59).

Umgekehrt könnte dann in den Fällen mit erhöhtem T_3 und positivem TRH-Test bei den Patienten aus den Gruppen I, II, IV und V eine verminderte Empfindlichkeit der hypophysären und peripheren Rezeptoren für T_3 vorliegen, denn diese Patienten waren ja nach klinischen und laborchemischen Kriterien euthyreot.

Der Ausfall des TRH-Testes scheint also vorwiegend von der peripheren bzw. intrazellulären Schilddrüsenhormonkonzentration beeinflußt zu werden, wobei diese Abhängigkeit allerdings nur im Kollektiv deutlicher sichtbar wird. Im Einzelfall kann man bei einem erhöhten oder normalen Hormonspiegel nie auf einen negativen oder positiven TRH-Test schließen. Dazu sind die individuellen Empfindlichkeitsunterschiede der Patienten und damit die Überschneidungen in den einzelnen Gruppen zu

groß. Es besteht hingegen keine Korrelation zwischen dem Ausfall des TRH-Testes und dem des Suppressionstestes. Denn man findet durchaus bei negativem Suppressionstest, also autonomer Schilddrüsenfunktion, einen positiven TRH-Test. Dies ist auch leicht einsehbar, wenn man bedenkt, daß die beiden Teste verschiedene Funktionen beurteilen.

Der TRH-Test stellt einen empfindlichen Indikator für die Versorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen dar. Bei einer erniedrigten peripheren Hormonkonzentration setzt eine vermehrte TRH-Stimulation der Hypophyse ein. Dadurch wird eine vermehrte Freigabe und eine vermehrte Synthese von TSH bewirkt (39). Die vermehrte Freigabe führt zu erhöhten TSH-Spiegeln im Serum, die vermehrte Synthese zu einer größeren TSH-Konzentration in der Hypophyse. Nach TRH-Belastung ist dann ein überproportionaler TSH-Anstieg im Serum zu messen. Umgekehrt bewirken hohe Hormonkonzentrationen, daß sich die Hypophyse TRH-refraktär verhält. Im Serum sind dann keine oder nur niedrigste TSH-Spiegel zu messen, und es erfolgt kein TSH-Anstieg nach TRH-Belastung.

Der Suppressionstest hingegen ist ein Maß für die Regelbarkeit oder TSH-Unabhängigkeit der Schilddrüsenfunktion. Arbeitet die Schilddrüse autonom, also TSH-unabhängig, läßt sich ihre Jodidclearance, bzw. in der Diagnostik ihre Pertechnetatclearance, durch exogene Hormongaben, die die TSH-Sekretion unterdrücken, nicht oder nur ungenügend vermindern. Kann eine solche auto-

nome Schilddrüse z.B. wegen eines zu geringen Jodidangebots nicht ausreichend Hormon produzieren, so ist trotz autonomer Schilddrüsenfunktion und negativem Suppressionstest der positive Ausfall des TRH-Testes möglich, da auf Grund der niedrigen Hormonspiegel die TRH- und TSH-Stimulation wie oben beschrieben wieder eingesetzt haben.

Deswegen kann der TRH-Test den Suppressionstest nicht ersetzen; denn es ist zwar ein negativer TRH-Test immer mit einem negativen Suppressionstest verbunden, aber umgekehrt ist ein positiver TRH-Test nicht immer gleichbedeutend mit einem positiven Suppressionstest und einer regelbaren Schilddrüsenfunktion!

4.2 Residualautonomien nach ^{131}J-Therapie wegen Hyperthyreose bei Struma diffusa und Struma nodosa

Bei 63% der Patienten, die in den letzten 5 1/2 Jahren mit Radiojod behandelt worden waren, bestand noch eine durch den Suppressionstest nachweisbare autonome Schilddrüsenfunktion. Lediglich 37% der Patienten hatten nach der Therapie wieder eine TSH-abhängige, regelbare Schilddrüsenfunktion erlangt.

Die Rückkehr der Regelbarkeit scheint nicht von der seit der Radiojodtherapie vergangenen Zeit abhängig zu sein. So betrug die kürzeste Zeit, in der die Schilddrüse nach der Therapie wieder regelbar geworden war, 9 Monate. In einem anderen Fall hingegen war die autonome Schilddrüsenfunktion noch nach 66 Monaten vorhanden.

Auch Werner (61) stellte fest, daß nach ^{131}J-Therapie in den ersten 5 Jahren die überwiegende Zahl der Patienten eine nicht supprimierbare Schilddrüsenfunktion aufweist, während danach jedoch die Zahl der Patienten mit supprimierbarer Schilddrüse ansteigt. Zu letzterem können wir keine Stellung nehmen, da wir keine Patienten nachuntersucht haben, bei denen die Therapie länger als 5 1/2 Jahre zurückgelegen hat.
Unser Verhältnis supprimierbarer Schilddrüsenfunktionen zu nicht supprimierbaren Schilddrüsenfunktionen betrug 1 zu 1,7 (24 Patienten mit supprimierbarer, 46 Patienten mit nicht supprimierbarer Schilddrüsenfunktion). Das stimmt mit einer Untersuchung von Daikos (13) überein, der in den ersten 21 Monaten nach ^{131}J-Therapie 28 Patienten mit supprimierbarer und 35 Patienten mit nicht supprimierbarer Schilddrüsenfunktion beschreibt (1 : 1,5).

Eine enge Korrelation zwischen klinischem Bild und Supprimierbarkeit der Schilddrüse, wie sie Hales (22) beschreibt, konnten wir nicht feststellen. Ganz im Gegenteil fanden wir 2 Patienten bei negativem Suppressionstest nach klinischen und laborchemischen Kriterien als eindeutig hypothyreot vor.
Der hohe Prozentsatz an Residualautonomien zeigt die Bedeutung des Suppressionstestes in der Verlaufskontrolle von ^{131}J-therapierten Patienten. Denn nur er gestattet eine Aussage darüber, ob die Schilddrüsenfunktion nach der Therapie normal regelbar oder pathologisch ist, d.h. zu einem hohen Prozentsatz durch autonomes Gewebe dominiert wird. Diese Autonomie ist

aber letztlich die Grundlage der behandelten Hyperthyreose gewesen.

Bei autonomer Schilddrüsenfunktion ist die Höhe des Hormonspiegels abhängig von der Menge des autonomen Gewebes und von der Jodzufuhr (15, 53). Dabei ist es unerheblich, ob als Ursache für die Autonomie stimulierende Immunglobuline (1, 2, 3) oder andere Ursachen (10, 21, 26), z.B. auch die nach Ansicht anderer Autoren (57) häufigeren autonomen Bezirke betrachtet werden.

Besitzt ein Patient eine Mindestmenge autonomen Gewebes, und erfolgt eine ausreichend lange, supranormale Jodzufuhr, so wird regelmäßig der TRH-Test negativ, und die Hormonwerte steigen eindeutig an, wie am Beispiel kleiner autonomer Adenome gezeigt werden konnte (36). Denn während normales Gewebe auf Grund autoregulatorischer Vorgänge und durch die TRH-TSH-Regulation auf eine Jodidexposition nicht mit einer erhöhten Hormonproduktion reagiert, besitzt autonomes Gewebe diese Fähigkeit nicht. Es antwortet auf eine Jodidexposition mit einer ungezügelten Hormonproduktion und -ausschüttung.

Deshalb wird von einer gewissen kritischen Menge autonomen Gewebes an bei ausreichend langer und hoher Jodidzufuhr regelmäßig eine hyperthyreote Stoffwechsellage entstehen. Für diese Annahme sprechen auch die Beobachtungen australischer und tasmanischer Autoren (3, 57), die eine Häufung von Hyperthyreosen nach der allgemeinen prophylaktischen Jodierung von bestimmten Lebensmitteln beschreiben. Ferner bestätigt dies der Nachweis einer

erhöhten Jodausscheidung bei Hyperthyreosen aus einem Jodmangelgebiet (46), sowie unsere Beobachtung, daß bei 84% aller von uns in letzter Zeit diagnostizierten Hyperthyreosen eine Jodexposition nachgewiesen werden konnte (34).

Auf unsere Patienten und deren Prognose bezogen bedeutet dies folgendes:

Bei den Patienten aus Gruppe I ist durch die ^{131}J-Therapie der größte Teil des autonomen Gewebes zerstört worden, und so viel normales Gewebe erhalten geblieben, daß die Schilddrüse insgesamt jetzt wieder als regelbar erscheint und den Körper mit ausreichend Hormonen versorgen kann. Bei verschiedenen Patienten ist das allerdings nur unter verstärkter TSH-Stimulation möglich, und bei einem Patienten ist durch das Radiojod neben dem autonomen Gewebe auch so viel regelbares Gewebe vernichtet worden, daß er nun hypothyreot ist. Die T_3-Erhöhungen bei einigen Patienten deuten wir in Zusammenhang mit den anderen Befunden, die keinerlei Hinweis auf eine Hyperthyreose geben, als eine kompensatorische T_3-Erhöhung, wie sie bei Patienten aus einem Jodmangelgebiet bekannt ist (6, 19, 27, 28, 31). Sterling (52) beschreibt ferner einen Patienten, der nach ^{131}J-Therapie klinisch euthyreot ist, obwohl seine T_4-Blutspiegel in den hypothyreoten Bereich gefallen sind, während die T_3-Spiegel normal oder leicht erhöht sind. Diese T_3-Erhöhung, die keinen Einfluß auf die erhöhte TSH-Sekretion nimmt, wird von ihm ebenfalls als Kompensationsmechanismus für die mangelnde T_4-Produktion durch die Schilddrüse nach der Radiojodresektion interpretiert.

Der Befund negativer Suppressionstest und negativer TRH-Test bei den Patienten aus Gruppe III spricht dafür, daß das nach der Therapie verbliebene Gewebe größtenteils noch autonom ist. Es ist nur gerade so viel Gewebe zerstört worden, daß die Patienten bei dem gegenwärtigen subnormalen bis normalen Jodangebot euthyreot erscheinen. Andererseits ist die autonome Hormonproduktion aber immer noch groß genug, die TSH-Sekretion zu unterdrücken. Die bei diesen Patienten doch oft beträchtlichen T_3-Erhöhungen dürfen hier in Anbetracht der autonomen Schilddrüsenfunktion und des negativen TRH-Testes, der für einen Hormonüberschuß in der Peripherie spricht, nicht einfach als Kompensationsmechanismus gewertet werden. Sie können neben einer vermehrten Sekretion aus der Schilddrüse auch durch eine vermehrte periphere Konversion von T_4 zu T_3 bedingt sein. Dabei liegen die T_4-Spiegel zwar noch an der oberen Grenze der Norm, aber durch eine relative Erhöhung des Thyroxinumsatzes kommt es durch Konversion zu einer T_3-Erhöhung. In dieser T_3-Erhöhung ist das erste Anzeichen eines sich klinisch noch nicht manifestierenden Hyperthyreoserezidivs zu sehen, das über eine T_3-Toxikose beginnt (27, 28, 30). Diese Patienten erscheinen uns besonders gefährdet und müssen vor jeder Jodexposition, z.B. durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel und Medikamente, geschützt werden, damit nicht der oben beschriebene Mechanismus in Gang gesetzt wird.

Die Konstellation negativer Suppressionstest und positiver TRH-Test (Gruppe II) erklären wir uns so, daß nach der

Therapie überwiegend autonomes Gewebe in der Schilddrüse verblieben ist. Dieses autonome Gewebe reicht aber mengenmäßig nicht aus, um unter den gegenwärtigen Bedingungen - Leben in einem Jodmangelgebiet - eine ausreichende Hormonproduktion zu gewährleisten. Durch die niedrigen peripheren Hormonspiegel im Blut nach der Therapie hat daher wieder die TSH-Stimulation des normalen Gewebes eingesetzt. Die Mitbeteiligung regelbaren Gewebes an der Hormonproduktion läßt sich neben dem positiven TRH-Test auch an der im Vergleich zu Gruppe III signifikant geringeren Nichtsupprimierbarkeit der Schilddrüse erkennen. Aber auch diese Patienten sind durch ihre überwiegend doch autonome Schilddrüsenfunktion bei entsprechend langer und hoher Jodexposition gefährdet.

Dies alles macht deutlich, daß mit in vitro-Methoden und TRH-Test allein nicht entschieden werden kann, ob die Euthyreose nach ^{131}J-Therapie Folge der Therapie durch Beseitigung des autonomen Gewebes ist, oder ob nur das Sistieren der supranormalen Jodzufuhr Ursache der Kompensation ist. Diese Unterscheidung kann man nur mit Hilfe des Suppressionstestes treffen. Somit hat allein der Suppressionstest einen prognostischen Wert, während die anderen Parameter, T_4, T_3, NTR und TRH-Test, alle nur einen temporären Zustand beurteilen. Sie können lediglich den Wert des Suppressionstestes noch erhöhen. So wird ein Patient mit negativem Suppressionstest, negativem TRH-Test, erhöhtem T_3 und hochnormalem T_4 und NTR eine ungünstigere Prognose haben, als einer, der bei negativem Suppressionstest einen positiven TRH-

Test und normale bis niedrignormale T_3-, T_4- und NTR-Werte hat. Für diese Annahme spricht, daß bedeutend mehr Patienten aus Gruppe III im Vergleich zu den anderen Gruppen mehrmals mit Radiojod therapiert werden mußten, weil sie ein Hyperthyreoserezidiv bekommen hatten.

Hackenberg (22) mißt bei der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose ebenfalls dem Suppressionstest die größte prognostische Aussagekraft bei.

4.3 Residualautonomien nach ^{131}J-Therapie wegen Hyperthyreose bei autonomem Adenom

Bei den Patienten, die wegen eines autonomen Adenoms mit Radiojod behandelt worden waren, zeigten 93% eine im Suppressiostest nachweisbare Restautonomie in dem Bezirk, in dem ehemals das Adenom gelegen hatte. Dieses Ergebnis steht in einer deutlichen Diskrepanz zu dem von Heinze und Mitarbeitern (25) mitgeteilten, die mit dem szintigraphischen Bild allein in nur 36% der Fälle nach ^{131}J-Therapie ein Restadenom nachgewiesen haben. Das macht deutlich, wie wichtig es ist, die Patienten einige Zeit nach der Radiojodtherapie noch einmal einem Suppressionstest zu unterziehen, um so einen objektiven Eindruck zu gewinnen, ob und in welchem Ausmaß das Adenom zerstört worden ist. Allerdings muß dazu immer der TcU regionär im Adenom und in normalem Schilddrüsengewebe bestimmt und verglichen werden, wie es von Wenzel (58) ja auch schon bei der Diagnostik des autonomen Adenoms gefordert wird. Ein einfacher Suppressionstest kann eine insgesamt regelbare Schilddrüsenfunktion anzeigen, obwohl im Adenom-

bezirk noch Restautonomien vorhanden sind. Dies ist bei den Patienten der Gruppe IV der Fall, die einen normal supprimierbaren Gesamt-TcTU der Schilddrüse zeigen, bei denen sich jedoch bei getrennten Messungen unterschiedliche Supprimierbarkeiten von normalem und von adenomverdächtigem Gewebe ergaben. Je größer die Differenz zwischen diesen Werten ist, desto wahrscheinlicher und desto größer ist die bestehende Restautonomie.

Bei normaler Gesamtsupprimierbarkeit der Schilddrüse und positivem TRH-Test ist der autonome Anteil auf jeden Fall gering. Die Hormonproduktion erfolgt überwiegend TSH-abhängig.
Bei negativem Suppressions- und positivem TRH-Test ist die Clearance des Adenoms auch nach der Therapie noch größer als die des regelbaren Gewebes. Die autonomen Zellen können aber alleine bei subnormaler bis normaler Jodzufuhr nicht genügend Hormon produzieren, so daß die Stimulation des normalen Gewebes durch TSH wieder eingesetzt hat.
Bei negativem Suppressions- und negativem TRH-Test produziert das Adenom auch nach der Therapie noch so viel Hormon, daß das normale Gewebe supprimiert ist. Eine ebenfalls autonome Hormonproduktion ist bei den Patienten mit negativem TRH-Test der Gruppe D anzunehmen.
2 dieser Patienten waren bei der Nachuntersuchung hyperthyreot bei dekompensiertem autonomen Adenom nach ^{131}J-Therapie. Zieht man also zur Nachuntersuchung eines mit Radiojod therapierten autonomen Adenoms nur die Hormonspiegel, ein szintigraphisches Bild und vielleicht

noch den TRH-Test heran, kann man leicht solche Residual-autonomien übersehen. Selbst wenn das Szintigramm einen kalten Knoten zeigt, darf man daraus noch nicht auf eine Zerstörung des Adenoms schließen, wie das bisher jedoch erfolgte (25).

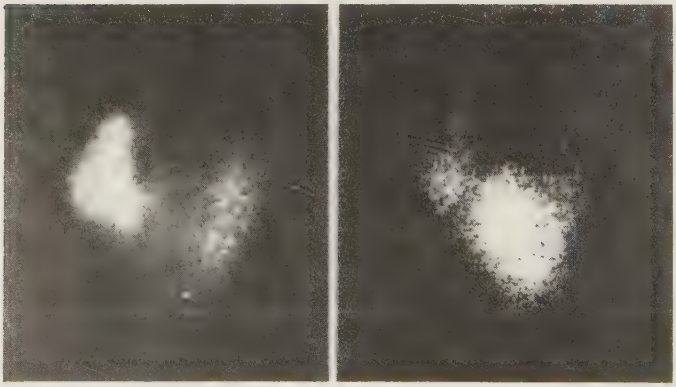

Abb. 7: Autonomes Adenom nach ^{131}J-Therapie vor und nach Suppression

Es bedeutet lediglich, daß der Adenombezirk nach der Therapie regressiv verändert ist, und daß das Restparenchym bei subnormaler Jodzufuhr unter verstärkter TSH-Stimulation steht, so daß seine dementsprechend erhöhte Jodidclearance die des autonomen Gewebes übersteigt, das eine nicht regelbare Clearance besitzt (34).

Nach Suppression aber geht die Jodidclearance des normalen Gewebes zurück, während die des Adenoms unverändert bestehen bleibt, so daß es sich nun als heißer Knoten darstellt (s. Abb. 7).

Also hat auch bei der Nachuntersuchung ^{131}J-therapierter autonomer Adenome der Suppressionstest, erweitert um die Bestimmung des regionären TcU im Adenombezirk und im normalen Schilddrüsengewebe, die größte prognostische Aussagekraft. Da sich so aber in 90% der Fälle Residualautonomien nachweisen lassen, ist die Prognose ^{131}J-therapierter autonomer Adenome durchaus nicht so gut, wie man nach anderen Berichten (25) glauben könnte. Denn diese Residualautonomien, seien sie auch noch so gering (wie z.B. in Gruppe IV), stellen doch nichts anderes dar als kompensierte autonome Adenome, die bei genügend langer und supranormaler Jodzufuhr regelmäßig dekompensieren (36).

5. Zusammenfassung

Es wurden 97 Patienten mit Struma diffusa und Struma nodosa und 42 Patienten mit autonomem Adenom nachuntersucht, die zwischen 1970 und 1975 wegen einer Hyperthyreose mit ^{131}Jod behandelt worden waren. Neben den in vitro-Bestimmungen, T_4, NTR, T_3, TSH, wurde bei jedem Patienten der TcTU 20 min p.i. bestimmt. Als Regulationsteste wurden der TRH-Test und bei den meisten Patienten auch der Suppressionstest mit 14 x 200 µg T_4 durchgeführt.

In der Gruppe der therapierten hyperthyreoten Strumen korrelierte bei 3 Patienten eine klinisch hyperthyreote Symptomatik mit den entsprechenden in vitro-Werten.

47 weitere Patienten hatten erhöhte T_3-Werte ohne hyperthyreote Symptomatik.

8 Patienten waren hypothyreot, 17 Patienten latent hypothyreot.

Der TRH-Test war in 49 Fällen positiv, in 48 negativ.

Der Suppressionstest ergab eine Residualautonomie bei 63% der Patienten.

10 Patienten mit positivem TRH-Test hatten einen negativen Suppressionstest.

Die Patienten mit negativem TRH-Test und mit negativem Suppressionstest hatten im Kollektiv signifikant höhere T_4-, NTR- und T_3-Werte als die Patienten mit positivem TRH- und positivem Suppressionstest und als die Patienten mit positivem TRH- und negativem Suppressionstest.

Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Lebensalter und der seit der Therapie vergangenen Zeit.

Von den 42 therapierten Patienten mit autonomem Adenom waren nur 2 klinisch und laborchemisch eindeutig hyperthyreot. 19 Patienten hatten erhöhte T_3-Werte ohne hyperthyreote Symptomatik.
Der TRH-Test war bei 34 Patienten positiv, bei 8 negativ.

Der Suppressionstest ergab bei 12 Patienten eine insgesamt nicht regelbare Schilddrüsenfunktion, 10 davon hatten einen positiven TRH-Test. Erweitert um die Bestimmung des regionären TcU vor und nach Suppression ließ sich eine Residualautonomie im Adenombezirk bei 93% der Patienten nachweisen. Diese Residualautonomien waren sowohl bei positivem TRH-Test als auch sogar dann nachzuweisen, wenn das Szintigramm nach der ^{131}J-Therapie einen kalten Knoten zeigte.
Es bestand auch bei diesen Patienten keine signifikante Abhängigkeit des Therapieergebnisses vom Lebensalter und der seit der Therapie verstrichenen Zeit.

Will man den Erfolg einer ^{131}J-Therapie (Zerstörung des autonomen Gewebes) beurteilen, darf man dazu nicht nur in vitro-Bestimmungen, Szintigramm und TRH-Test heranziehen, sondern immer muß auch der Suppressionstest durchgeführt werden. Denn nur er kann eine Aussage darüber machen, ob die Hyperthyreose durch die Zerstörung des autonomen Gewebes beseitigt worden ist, oder ob nur das Sistieren einer supranormalen Jodzufuhr Ursache der Kompensation ist.
Somit hat alleine der Suppressionstest einen prognostischen Wert, der durch die anderen Untersuchungen allenfalls noch erhöht werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams, D.D.
Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves' disease
Brit. Med. Journal, 1965, p. 1015 - 1019

2. Adams, D.D., Kennedy, T.H.
Evidence to suggest that LATS Protector stimulates the human thyroid gland
J. Clin. Endocr., 33, 1971, p. 47 - 51

3. Adams, D.D., Kennedy, T.H., Stewart, J.C., Utiger, R.D., Vidor, G.I.
Hyperthyroidism in Tasmania following iodide supplementation: Measurement of thyroid-stimulating autoantibodies and thyrotropin
J. Clin. Endocr. Metab., 41, 1975, p. 221 - 228

4. Bindeballe, W., Gutekunst, R., Lahrtz, Hg., Rabenhorst, G., Schemmel, K.
Diagnostik und Verlaufskontrollen der Schilddrüsendysfunktionen mittels des TRH-Testes
Med. Klin., 70, 1975, p. 505 - 509

5. Börner, W., Moll, E., Bayer, H.
Schilddrüsenszintigraphie mit Technetium-^{99m}
Med. Welt, 21, 1965, p. 1151 - 1155

6. Burger, A.
Klinische und pathophysiologische Aspekte des Trijodthyronins
Therapeutische Umschau, 30, 1973, p. 698 - 700

7. Campbell, R.C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 115 - 118

8. Campbell, R.C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, p. 46

9. Chopra, I.J., Solomon, D.H., Beall, G.N.
Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum
J. Clin. Invest., 50, 1971, p. 2033

10. Chopra, I.J., Solomon, D.H., Johnson, D.E., Chopra, U.
Thyroid gland in Graves' disease: victim or culprit?
Metabolism, 19, 1970, p. 760 - 772

11. Chopra, I.J., Chopra, U., Orgiazzi, J.
Abnormalities of hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis in patients with Graves' ophthalmopathy
J. Clin. Endocr. Metab., 37, p. 955 - 967

12. Clifton-Bligh, P., Silverstein, G.E., Burke, G.
Unresponsiveness to thyrotropin-releasing-hormone in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves' disease
J. Clin. Endocr. Metab., 38, 1974, p. 531 - 537

13. Daikos, G.K., Koukou, A., Malamos, B.
The autonomy of the thyroid gland in hyperthyroidism treated with radioiodine
Nuklearmedizin, I, 1961, p. 129 - 142

14. Dohm, G.
Drüsen mit innerer Sekretion
in H. Hamperl: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Hers.: Eder, M., Gedigk, P., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974, p. 424 - 425

15. Ermans, A.M., Camus, M.
Modifications of thyroid function induced by chronic administration of iodide in the presence of "autonomous" thyroid tissue
Acta Endocrinologica, 70, 1972, p. 463 - 475

16. Franco, P.S., Hershman, J.M., Haigler, E.D. jr.
Pittman, J.A. jr.
Response to thyrotropin-releasing-hormone compared with thyroid suppression tests in euthyroid Graves' disease
Metabolism, 22, 1973, p. 1357 - 1365

17. Gharib, H., Mayberry, W.E., Ryan, R.J.
Radioimmunoassay for triiodothyronine: A preliminary report
J. Clin. Endocr., 31, 1970, p. 701

18. Glanzmann, Ch., Kaestner, F., Horst, W.
Therapie der Hyperthyreose mit Radio-Isotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2000 Patienten
Klin. Wschr., 53, 1975, p. 669 - 678

19. Goebel, R., Leb, G., Schreiber, B., Knapp, G.
Untersuchungen über den Trijodthyroninspiegel bei der jodaviden Schilddrüse
Wiener Ztschr. f. Innere Medizin, 54, 1973, p. 131 - 136

20. Greer, M.A., Smith, G.E.
Method for increasing the accuracy of the radioiodine uptake as a test for thyroid function by the use of desiccated thyroid
J. Clin. Endocr., 14, 1954, p. 1374 - 1384

21. Hackenberg, K.
Suppressionstest bei Hyperthyreose
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1974, p. 89 - 91

22. Hackenberg, K.
Suppressionstest bei Hyperthyreose
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1974, p. 91 - 92

23. Hales, I.B., Myhill, J., Oddie, T.H., Rundle, F.F.
Thyroid suppressibility after therapy for thyrotoxicosis
J. Clin. Endocr. Metab., 1961, p. 569 - 574

24. Hehrmann, R., Schneider, C.
T_3- und T_4-Radioimmunoassay in der klinischen Praxis
in: Schilddrüse 1973
Hers.: Schleusener, H., Weinheimer, B.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 117

25. Heinze, H.G., Pfeifer, K.J., Lichtenstein, Z.
Radiojodtherapie des autonomen Adenoms
Dtsch. Med. Wschr., 100, 1975, p. 2203 - 2208

26. Hennemann, G., Dolman, A., Docter, R., de Reus, A., van Zijl, J.
Dissociation of serum LATS activity and hyperfunction and autonomy of the thyroid gland in Graves' disease
J. Clin. Endocr. Metab., 40, 1975, p. 935 - 941

27. Hesch, R.-D.
Die Bedeutung der Trijodthyroninbestimmung in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen
in: Schilddrüse 1973
Hers.: Schleusener, H., Weinheimer, B.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 122

28. Hesch, R.-D., Emrich, D., v. zur Mühlen, A., Breuel, H.-P.
Der Aussagewert der radioimmunochemischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis
Dtsch. Med. Wschr., 100, 1975, p. 805 - 812

29. Hindawi, A.Y., Wilson, G.M.
The effect of irradiation of the function and survival of the rat thyroid cells
Cli. Sci., 28, 1965, p. 555 - 571

30. Hollander, C.S., Shenkman, L., Mitsuma, T., Blum, M., Kastin, A.J., Anderson, D.G.
Hypertriiodothyroninaemia as a premontory manifestation of thyrotoxicosis
Lancet, II, 1971, p. 731

31. Hollander, C.S., Nihei, N., Mitsuma, T., Scovill, C., Gershengorn, M.C.
Elevated serum triliodothyronine in association with altered available iodide in normal and hyperthyroid subjects
Clin. Res., 19, 1971, p. 560

32. Immo Phase $^{TM}T_3$ Radioimmunoassay Test System
Description 1975
Corning Medical Diagnostics, Medfield, Massachusetts

33. Joseph, K.
In-vitro Tests als Screeninguntersuchungen in der Schilddrüsendiagnostik in: Schilddrüse 1973
Hers.: Schleusener, H., Weinheimer, B.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 174 - 182

34. Joseph, K., Mahlstedt, J., Pries, H.-H., Schmidt, U., Welcke, U.
Früherkennung und Abschätzung des Hyperthyreoserisikos autonomen Schilddrüsengewebes
NUC-COMPACT, 8, 1977, p. 134

35. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 168 - 172

36. Mahlstedt, J., Joseph, K.
Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr
Dtsch. Med. Wschr., 98, 1973, p. 1748 - 1751

37. Mahlstedt, J., Joseph, K.
^{99m}Tc-Thyroid Uptake (TcTU) - ein Clearanceaequivalent zur Beurteilung der Schilddrüsenregulation
Prozeßrechnergesteuerte ROI-Technik und vereinfachte mechanische ROI-Technik für die Gammakamera
NUC-COMPACT, 10, 1976, p. 108 - 113

38. Mühlen. A. v. zur, Emrich, D., Hesch, R.-D., Köbberling,
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreotropin-Inkretion beim Menschen
Acta Endocrinologica, 68, 1971, p. 669 - 685

39. Mühlen, A. v. zur
Zentrum und Schilddrüsenfunktion
in: Schilddrüse 1973
Hers.: Schleusener, H., Weinheimer, B.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 1 - 10

40. Murphy, B.E.P., Pattee, C.J.
Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding
J. Clin. Endocr., 24, 1964, p. 187

41. Murphy, B.E.P., Pattee, C.J., Gold, A.
Clinical evaluation of a new method for the determination of serum thyroxine
J. Clin. Endocr., 26, 1966, p. 247

42. Odell, W.D., Wilber, J.F., Utiger, R.D.
Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay
Recent Progr. Horm. Res., 23, 1967, p. 47

43. Odell, W.D., Wilber, J.F., Paul, W.E.
Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum
J. Clin. Endocr., 25, 1965, p. 1179 - 1188

44. Piaszek, L.
Funktions- und Lokalisationsuntersuchungen mit Technetium ^{99m}
Der Medizinstudent, 10, 1975, p. 21 - 30

45. Pickardt, C.R.
Diagnostischer Nutzen der Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei Hyperthyreose und Hypothyreose
in: Schilddrüse 1973
Hers.: Schleusener, H., Weinheimer, B.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 11 - 15

46. Reinwein, D., Hackenberg, K.
Ungewöhnlich hohe Jodausscheidung bei Hyperthyreosen aus einem Jodmangelgebiet
Schweiz. Med. Wschr., 106, 1976, p. 377 - 380

47. Reifferscheid, M.
Chirurgie
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, p. 139

48. Scriba, P.C., Schwartz, K., v. Werder, K.
Hypothalamus und Hypophyse
in W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, p. 266 - 269

49. Shenkman, L., Mitsuma, T., Hollander, C.S.
Modulation of pituitary responsivemess to thyrotropin-releasing-hormone by triiodothyronine
J. Clin. Invest., 52, 1973, p. 205 - 209

50. Snyder, P.J., Utiger, R.D.
Response to thyrotropin-releasing-hormone in normal man
J. Clin. Endocr., 34, 1972, p. 380

51. Snyder, P.J., Utiger, R.U.
Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones
J. Clin. Invest., 51, 1972, p. 2077 - 2084

52. Sterling, K., Brenner, M.A., Newman, E.S., Odell, W.D.
Bellabarba, D.
The significance of triiodothyronine (T_3) in maintenance of hyperthyroidism
J. Clin. Endocr. Metab., 33, 1971, p. 729

53. Stewart, J.C., Vidor, G.I.
Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food - a common unrecognised condition?
Brit. Med. Journal, 1, 1976, p. 372 - 375

54. Thorson, S.C., Mincey, E.K., McIntosh, H.W.,
Morrison, R.T.
Evaluation of a new in blood vitro test for determing thyroid status: The effective thyroxine ratio
Brit. Med. Journal, 2, 1972, p. 67

55. Thyopac-5 R
Kit for assay of total thyroxine and normalized thyroxine ratio
Description 1975
Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig

56. Utiger, R.D.
Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin
J. Clin. Invest., 44, p. 1277

57. Vidor, G.I., Stewart, J.C., Wall, J.R., Wangel, A. Hetzel, B.S.
Pathogenesis of iodine-induced thyrotoxicosis: Studies in Northern-Tasmania
J. Clin. Endocr. Metab., 37, 1973, p. 901

58. Wenzel, K.W., Meinhold, H., Schleusener, H., Botsch, H.
Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyroninkonzentration im Serum, funktionelle Definition durch den TRH-Test
Dtsch. Med. Wschr., 99, 1974, p. 1465 - 1473

59. Wenzel, K.W.
Variationen der Thyrotropin-Releasing-Hormone stimulierten Thyreotropin-Antwort im Vergleich zum Schilddrüsensuppressionstest und Trijodthyronin- und Thyroxin-Serumspiegeln bei sogenannter euthyreoter endokriner Ophthalmopathie
Endokrinologie, 66, 1975, p. 67 - 73

60. Wenzel, K.W., Meinhold, H.
Different effects of oral doses of the triiodothyronine or thyroxine on the inhibition of thyrotropin-releasing-hormone (TRH) mediated thyrotropin (TSH) response in man
Acta Endocrinologica, 80, 1975, p. 42 - 48

61. Werner, S.C.
Response to triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism
J. Clin. Invest., 35, 1956, p. 57

62. Werner, S.C., Spooner, M.
A new and simple test for hyperthyroidism employing L-triiodothyronine and the twenty-four-hour ^{131}J-uptake
Bull. N.Y. Acad. Med., 31, 1955, p. 137 - 145

63. Winkel, K. zum
Nuklearmedizin
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975
p. 180

64. Winkel, K. zum
Nuklearmedizin
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975
p. 368

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Justizamtsrates Walter Küppers und seiner Ehefrau Theodora Küppers, geborene Huvermann, wurde ich am 22. Januar 1953 in Oberhausen/Rheinland geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die dortige Grundschule, und ab 1963 das Staatl. Gymnasium mit altsprachlichem Zweig. Dort legte ich am 24. Mai 1971 die Reifeprüfung ab.
Im WS 1971/72 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Zahnheilkunde. Im WS 1973/74 wechselte ich zum Studium der Humanmedizin über und bestand am 14. März 1974 die ärztliche Vorprüfung.

Am 25. März 1975 und am 31. März 1977 legte ich den ersten und zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Professoren und Dozenten:

Amon, Bichler, Braasch, Buchholz, Büsing, Dimroth, Eißner, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Geus, Golenhofen, Graul, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hering, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Jakob, Joseph, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kuni, Linneweh, Mannheim, Maroske, Martini, Müller, Oehmig, Oepen, I., Petry, Pots, Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec, Schachtschabel, Schiff, Schleyer, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert, Straub, Thoenes, Walcher, Wehrmeyer, Wesemann